

**ADRIANO CANDIDO BARROCO**

**DINÂMICA DA OXIGENAÇÃO MUSCULAR ESQUELÉTICA DURANTE O  
EXERCÍCIO INCREMENTAL EM RAMPA COM CICLOERGÔMETRO EM  
HOMENS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E CONTROLES SAUDÁVEIS**

Tese apresentada à Universidade Federal de  
São Paulo para obtenção do Título de Doutor em  
Ciências.

São Paulo  
2019

**ADRIANO CANDIDO BARROCO**

**DINÂMICA DA OXIGENAÇÃO MUSCULAR ESQUELÉTICA DURANTE O  
EXERCÍCIO INCREMENTAL EM RAMPA COM CICLOERGÔMETRO EM  
HOMENS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E CONTROLES SAUDÁVEIS**

Tese apresentada à Universidade Federal de  
São Paulo para obtenção do Título de Doutor em  
Ciências.

**Orientador:**

Prof. Dr. Dirceu Rodrigues de Almeida

**Co-orientador:**

Profa. Dra. Priscila Cristina de Abreu Sperandio

São Paulo

2019

Barroco, Adriano Candido

**Dinâmica da oxigenação muscular esquelética durante o exercício incremental em rampa com cicloergômetro em homens com insuficiência cardíaca e controles saudáveis** / Adriano Candido Barroco. – São Paulo, 2019

xviii, 93f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Cardiologia.

Título em inglês: Dynamics of skeletal muscle oxygenation during ramp-incremental exercise with cycloergometer in men with heart failure and healthy controls.

1. Insuficiência Cardíaca. 2. Exercício. 3. Cinética do Oxigênio. 4. Músculo. 5. Espectroscopia de raios *quasi*-infravermelhos.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO**  
**DEPARTAMENTO DE MEDICINA**  
**DISCIPLINA DE CARDIOLOGIA**

Chefe do Departamento de Medicina:

Prof. Dra. Ana Luisa Godoy Fernandes

Chefe da Disciplina de Cardiologia:

Prof. Dr. Valdir Ambrósio Moisés

Coordenador do Programa de Pós-graduação em Cardiologia:

Prof. Dr. Francisco Antonio Helfenstein Fonseca

## **ADRIANO CANDIDO BARROCO**

DINÂMICA DA OXIGENAÇÃO MUSCULAR ESQUELÉTICA DURANTE O EXERCÍCIO  
INCREMENTAL EM RAMPO COM CICLOERGÔMETRO EM HOMENS COM  
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA E CONTROLES SAUDÁVEIS

Presidente da banca:

Prof. Dr. Dirceu Rodrigues de Almeida

---

### **BANCA EXAMINADORA**

Prof. Dr. Antônio Sérgio Tebexreni

---

Prof. Dr. Wladimir Musetti Medeiros

---

Prof. Dr. Almir Sérgio Ferraz

---

Prof. Dr. Guilherme Veiga Guimarães

---

Suplentes

Prof. Dr. Adriano Mendes Caixeta

---

Prof. Dr. Gabriel Grizzo Cucato

---

## **Dedicatória**

*Aos meus pais,*

*M<sup>a</sup> de Fátima e Manuel (in memorian),*

*por todo amor de forma incondicional, por me ensinar os mais importantes valores  
morais e humanitários, por estarem presentes nos momentos felizes e principalmente  
nos momentos difíceis.*

*(Amo Vocês, e não importa aonde vocês estejam....*

*estaremos sempre juntos, unidos pelas almas e por nossos Corações)*

*À minha Esposa,*

*Fernanda,*

*Por entender minha ausência nos momentos de elaboração deste trabalho, mas  
principalmente por me completar, por dar sentido a tudo que faço nesta vida e por ser  
verdadeiramente a personificação do AMOR,*

*Ao meu Irmão,*

*Allan,*

*pelo companheirismo, pela amizade, pela afinidade, pelo nobre coração e ainda por  
saber que em qualquer momento da minha vida poderei contar contigo.*

*Ao Meu Avô,*

*Armando (in memorian),*

*pela amizade, pela sabedoria, pelo companheirismo, pelo humor, pelos extraordinários  
valores morais.*

*(sinto muito a sua falta, Saudades...)*

## **Agradecimentos**

Agradeço à DEUS por ser minha inspiração constante, por ensinar a me tornar um ser humano melhor, por guiar meus passos e me mostrar o caminho.

Ao Prof. Dr. Dirceu Rodrigues de Almeida, pelo apoio, pela compreensão, pela sabedoria, pelo exemplo de profissionalismo e ética, por seu olhar humanitário e repleto de compaixão com os enfermos, pela forma afável e apaixonante com que passa seus conhecimentos aos seus alunos; meu eterno respeito e admiração (seus ensinamentos transformam as nossas vidas).

Ao Prof. Dr. José Alberto Neder, pela dedicação, confiança, incentivo, disponibilidade e empenho, mas também por fazer com que não desistamos dos nossos sonhos, por mais difíceis que eles sejam. O meu reconhecimento pela oportunidade de frequentar um ambiente repleto de ensinamentos e uma “terra” fértil para o crescimento e cultivo da ciência.

Ao apoio e incentivo de toda família Candido Barroco, por acreditar neste sonho, por compreender todas as ausências e mesmo assim continuarem me recebendo de braços abertos.

À amiga, Priscila Cristina de Abreu Sperandio, por compartilhar comigo todas as alegrias e tristezas de ser pós-graduando, por torcer e incentivar nos momentos em que até eu mesmo não acreditava mais, pelo exemplo de força, dignidade e sabedoria, e além de tudo isso ainda ser grande responsável pelo meu crescimento profissional colaborando ativamente no desenvolvimento e orientação deste estudo.

A todos os colegas do SEFICE, principalmente à Audrey, Michel e Danilo, que sempre contribuíram para a realização dos testes, análises ou qualquer dúvida que por ventura aparecesse e por compartilhar de forma abnegada os nossos pacientes.

Aos meus Sogros, Paulo e Élide, por compartilharem todos estes momentos com palavras de incentivo e ensinamentos de vida.

À UNIFESP, por me oferecer condições para avançar em meus estudos e no meu desenvolvimento profissional (Especialização e Pós-Graduação).

Aos Pacientes (foco principal e inspiração inicial), que com sua contribuição e dedicação possibilitou a realização deste estudo.



*“A grandeza não é onde permanecemos, mas em qual direção estamos nos movendo. Devemos navegar algumas vezes com o vento e outras vezes contra ele, mas devemos navegar, e não ficar à deriva, e nem ancorados. “*

*Oliver Wendall Holmes*

## Sumário

Dedicatória .....	v
Agradecimentos .....	vi
Lista de figuras .....	xi
Lista de tabelas .....	xiii
Lista de abreviaturas.....	xiv
Resumo .....	xviii
<b>1.INTRODUÇÃO.....</b>	<b>1</b>
1.1 Insuficiência Cardíaca .....	2
1.2 Mecanismos de limitação ao exercício na IC.....	4
1.3 A relação oferta-utilização de O <sub>2</sub> muscular durante o exercício incremental.....	6
1.4 A relação oferta-utilização de O <sub>2</sub> muscular durante o exercício incremental em pacientes com Insuficiência cardíaca .....	9
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>11</b>
2.1 Primário.....	12
2.2 Secundário.....	12
<b>3. MÉTODOS .....</b>	<b>13</b>
3.1 Desenho do estudo.....	14
3.2 Amostra.....	14
3.3 Delineamento do estudo.....	15
3.4 Mensurações .....	17
3.4.1 Teste de exercício cardiopulmonar.....	17
3.4.1.1 Ergômetro.....	17
3.4.1.2 Carro metabólico estacionário e variáveis obtidas.....	17
3.4.1.3 Teste de exercício incremental.....	18
3.4.2 Oxigenação muscular periférica .....	22
3.5 Análise das variáveis .....	23
3.5.1 Análise da $\dot{V}O_{2p}$ .....	23
3.5.2 Análise da cinética da $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$ .....	24
3.6 Análise estatística .....	25
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>27</b>
4.1 Características demográficas e antropométricas .....	28
4.2 Teste de exercício cardiopulmonar .....	28

4.3 Cinética da oxigenação muscular periférica e estimativa da oferta microvascular de O <sub>2</sub>	31
4.3.1 Leve intensidade de exercício - Fase 1	31
4.3.2 Transição de leve à moderada intensidade de exercício - Fase 2	31
4.3.3 Transição de moderada à alta intensidade de exercício - Fase 3	32
<b>5. DISCUSSÃO</b>	<b>37</b>
<b>6. CONCLUSÕES</b>	<b>50</b>
<b>7. IMPLICAÇÕES PRÁTICAS</b>	<b>52</b>
<b>8. ANEXOS</b>	<b>54</b>
<b>9. REFERÊNCIAS</b>	<b>68</b>
Abstract	75

## Lista de figuras

Figura 1.	Fatores que revelam possível discordância entre fração de ejeção e o grau de piora funcional em relação à tolerância ao exercício na Insuficiência Cardíaca.....	05
Figura 2.	Relação entre $\dot{Q}_m$ e $\dot{V}O_2$ .....	08
Figura 3.	Demonstração gráfica do delineamento do estudo .....	16
Figura 4.	Posicionamento dos probes da NIRS no músculo vasto lateral do quadríceps esquerdo, fixado com fita adesiva apropriada e envoltos com faixa de neoprene.....	21
Figura 5.	Sistema NIRO 200®, Hamamatsu Photonics, Japan.....	23
Figura 6.	Gráfico representativo da relação $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$ (%de variação) e carga (watts) que demonstra o perfil sigmoidal de um indivíduo normal .....	25
Figura 7.	Gráfico representativo da relação entre a variação da $[\text{Deoxi-Hb}]$ (% de variação) e a carga (Watts) de um paciente com IC durante a Fase 1 – leve intensidade de exercício .....	31
Figura 8.	Gráfico representativo da relação entre a variação da $[\text{Deoxi-Hb}]$ (% de variação) e a carga (Watts) de um paciente com IC durante a Fase 2 – Transição de leve à moderada intensidade de exercício.....	32
Figura 9.	Gráfico representativo da relação entre a variação da $[\text{Deoxi-Hb}]$ (% de variação) e a carga (Watts) de um paciente com IC durante a Fase 3 – Transição de moderada à alta intensidade de exercício.....	33
Figura 10.	Gráfico representativo da relação entre a variação da $[\text{Deoxi-Hb}]$ (%) e a carga (Watts) que demonstra o perfil sigmoidal de um indivíduo saudável (círculo branco) e um paciente com Insuficiência Cardíaca (IC) (círculo vermelho).....	34

Figura 11. Demonstração gráfica da relação entre carga máxima (ponto c) e inclinação da relação  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]/\Delta W$  (l) da fase 2 em controles saudáveis (círculo aberto) e pacientes com Insuficiência Cardíaca (círculo fechado) ..... 35

Figura 12. Painel A: Análise comparativa da inclinação da relação  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]/\Delta W$  (l) de indivíduos saudáveis e pacientes com Insuficiência cardíaca (IC)  
 Painel B: Análise comparativa da variação (“ $\Delta$ ”) da [Deoxi-Hb] após o ponto B de inflexão de indivíduos saudáveis e pacientes com Insuficiência Cardíaca..... 36

## **Lista de tabelas**

Tabela 1. Classificação funcional de Weber.....	14
Tabela 2. Características demográficas e antropométricas dos controles saudáveis e dos pacientes com insuficiência cardíaca (IC).....	29
Tabela 3. Variáveis do teste cardiopulmonar de exercício incremental dos controles saudáveis e dos pacientes com insuficiência cardíaca (IC).....	30
Tabela 4. Característica da relação entre variação da [Deoxi-Hb] e variação da carga dos controles saudáveis e pacientes com Insuficiência Cardíaca (IC).....	33

## Lista de abreviaturas

A	Intensidade da luz num dado comprimento de onda
AIH	Autorizações de internação hospitalar
$\alpha$	Coefficiente de extinção específico do cromóforo
ATP	Adenosina Trifosfato
ATP/O <sub>2</sub>	Razão adenosina trifosfato pelo oxigênio
bpm	Batimentos por minuto
$\beta$	Distância inter-optodos multiplicado pela constante de proporcionalidade da distância média entre emissão e recepção
$\beta$ -Bloqueador	Bloqueador dos receptores beta-adrenérgicos
BRA	Bloqueador do receptor da angiotensina
c	Concentração do cromóforo
CEP	Cômite de ética em pesquisa
C(a-v)O <sub>2</sub>	Diferença do conteúdo arteriovenoso de O <sub>2</sub>
CO <sub>2</sub>	Gás carbônico
cpm	Ciclos por minuto
CVF	Capacidade vital forçada
DATASUS	Sistema de registro de informações do sistema único de saúde
DC	Débito cardíaco
[Deoxi-Hb]	Concentração relativa de deoxi-hemoglobina + mioglobina
Do <sub>2m</sub>	Difusão de O <sub>2</sub> muscular
DP	Desvio padrão
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECG	Eletrocardiograma
eNOS	Óxido nítrico sintase endotelial
f	Frequência respiratória
Fase 1	Do início do exercício até o ponto de inflexão A – leve intensidade de exercício
Fase 2	Entre os pontos de inflexão A e B – Transição de leve à moderada intensidade de exercício
Fase 3	Entre os pontos de inflexão Be C – Transição de moderada à alta intensidade de exercício

FC	Frequência cardíaca
FE	Fração de ejeção
FEVER	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida
Free wheel	Atividade sem carga
g/dL	Gramas por decilitro
G	Perda por reflexão
GET	Limiar de lactato
Hb	Hemoglobina
[Hb+Mb <sub>tot</sub> ]	Hemoglobina + Mioglobina total
I	Inclinação da Relação de Variação da concentração relativa de deoxi-hemoglobina + mioglobina pela variação da carga
IC	Insuficiência cardíaca
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
iEMG	Eletromiografia integrada
IMC	Índice de massa corpórea
Kg	Kilograma
Kiloponds	Unidade de kilograma-força
L	Litros
LA	Limiar anaeróbico
Mb	Mioglobina
min	Minuto
mL	Mililitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
<i>NIRS</i>	<i>Near infrared spectroscopy</i> – Espectroscopia por raios <i>quasi</i> -infravermelhos
<i>NYHA</i>	<i>New York Heart Association</i>
NO	Óxido nítrico
O <sub>2</sub>	Oxigênio
[O <sub>2</sub> -Hb + Mb]	Oxi-hemoglobina + mioglobina
PCR	Ponto de compensação respiratória
P <sub>50</sub>	Pressão parcial de oxigênio que satura 50% da hemoglobina
P <sub>ef</sub> O <sub>2</sub>	Pressão expiratória final de oxigênio
P <sub>ef</sub> CO <sub>2</sub>	Pressão expiratória final de dióxido de carbônico
PI	Ponto de inflexão
P <sub>mv</sub> O <sub>2</sub>	Pressão microvascular de oxigênio



Ponto A	Carga no primeiro ponto de inflexão
Ponto B	Carga no segundo ponto de inflexão
Ponto C	Carga máxima em watts
$\dot{Q}_m$	Fluxo sanguíneo muscular
$\dot{Q}_{cap}$	Fluxo sanguíneo capilar
$\dot{Q}_m - \dot{V}O_2$	Relação oferta-consumo de oxigênio muscular
R	Razão de trocas respiratórias
RNA <sub>m</sub>	Ácido ribonucleico mensageiro
rpm	Rotações por minuto
s	Segundos
SpO <sub>2</sub>	Saturação periférica de oxigênio
SUS	Sistema único de saúde
SEFICE	Laboratório de função pulmonar e fisiologia clínica do exercício
$\tau$	Constante de tempo – representativo do tempo para alcançar 63% do processo completo
TECP	Teste de exercício cardiopulmonar
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
VEF <sub>1</sub> /CVF	Volume expiratório forçado no primeiro segundo pela capacidade vital forçada
$\dot{V}CO_{2p}$	Liberação pulmonar de dióxido de carbono
VEF <sub>1</sub>	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VES	Volume de ejeção sistólico
$\dot{V}E$	Ventilação minuto
$\dot{V}O_2$	Consumo de oxigênio
$\dot{V}O_{2m}$	Consumo muscular de oxigênio
$\dot{V}O_{2máx}$	Consumo de oxigênio máximo
$\dot{V}O_{2p}$	Captação pulmonar de oxigênio
$\dot{V}O_{2p} - LA$	Captação pulmonar de oxigênio no limiar de lactato
$\dot{V}O_{2p} \text{ máximo}$	Captação pulmonar de oxigênio máximo
$\dot{V}O_{2 \text{ pico}}$	Consumo de oxigênio no pico do exercício
$\dot{V}E/\dot{V}O_{2p}$	Equivalente ventilatório para o oxigênio
$\dot{V}E/\dot{V}CO_{2p}$	Equivalente ventilatório para o dióxido de carbono
W	Carga em Watts

$\Delta$	Variação da Deoxi-hemoglobina do ponto de carga máxima ao segundo ponto de inflexão
$\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$	Variação da concentração relativa de deoxi-hemoglobina + mioglobina
$\Delta[\text{Deoxi-Hb}]/\Delta W$	Relação da Variação da concentração relativa de deoxi-hemoglobina + mioglobina pela variação da carga
$\Delta i\text{EMG}$	Variação da eletromiografia integrada
$\Delta i\text{EMG}/\Delta W$	Variação da eletromiografia integrada pela variação da carga
$\Delta \dot{V}\text{O}_2/\Delta W$	Variação do consumo de oxigênio pela variação da carga
$\Delta \dot{V}\text{O}_2$	Variação do consumo de oxigênio do início ao pico do exercício

## Resumo

Na insuficiência cardíaca (IC) o equilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio ( $\dot{V}O_2$ ) está alterado, o que diminui a capacidade de exercício. A espectroscopia por raios *quasi*-infravermelhos (*NIRS*) é uma técnica que permite a monitorização da oxigenação muscular periférica de forma contínua e não invasiva durante o exercício dinâmico em adultos, especificamente, o tempo de resposta da variação da Deoxi-Hb+Mb ( $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$ ), permite a avaliação do equilíbrio dinâmico entre a oferta e  $\dot{V}O_2$  na área analisada. Investigações sobre a desoxigenação muscular (ou extração de oxigênio) tem focado predominantemente na resposta ao exercício de cargas constantes. Nesse contexto, a proposta deste estudo foi investigar a relação entre oferta e utilização microvascular de  $O_2$  durante o exercício incremental em rampa em pacientes com IC, não treinados, em classe funcional da NYHA II e III, comparados com indivíduos saudáveis; secundariamente, propor abordagem prática para avaliação não invasiva da desoxigenação muscular durante o exercício. Foram incluídos 10 pacientes com IC com tratamento clínico otimizado (fração de ejeção =  $29,1 \pm 4,9\%$ ) e 10 controles pareados por idade. Avaliou-se a resposta cinética da  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  no músculo vasto lateral, mensurada pela *NIRS*. O padrão sigmóide de resposta da  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  foi menos frequente nos pacientes com IC. A inclinação da relação  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}] / \Delta W$  (I) foi maior nos pacientes com IC comparada aos controles saudáveis ( $2,2 \pm 1,3$  vs  $1,0 \pm 0,3\%$ ). O  $\dot{V}O_2$  e a relação  $\Delta\dot{V}O_2 / \Delta W$  foram consistentemente menores, bem como maiores variações da  $[\text{Deoxi-Hb}]$  pela carga imposta foram encontradas nos pacientes quando comparados aos controles. Dessa forma, estes resultados indicam substancial prejuízo na adequação oferta-utilização de  $O_2$  microvascular durante exercício incremental em rampa em pacientes com IC.

**Palavras-chave:** insuficiência cardíaca; exercício; oxigênio; músculo; Espectroscopia de raios *quasi*-infravermelhos.

## 1. INTRODUÇÃO

---

## 1.1 Insuficiência Cardíaca

A insuficiência cardíaca (IC) é um grave problema de saúde pública nos Estados Unidos, onde aproximadamente 5,7 milhões de americanos adultos têm a doença; em 2013 um em cada nove mortes certificadas (284.338 mortes) mencionaram a IC, sendo que 58.309 destas mortes a IC foi a causa principal e aproximadamente metade das pessoas que são diagnosticadas com IC morrem dentro de 5 anos do diagnóstico da doença (Mozaffarian et al., 2016).

O custo desta doença à nação é por volta de 50,7 bilhões de dólares por ano e inclui as medicações para o tratamento, custos dos serviços de saúde e dias licenciados do trabalho (Heidenreich et al., 2011).

No Brasil, este panorama não é diferente, em 2016 o registro de informações do sistema único de saúde (DATASUS) revelou que 214.422 pessoas foram internadas com diagnóstico de IC e permaneceram internados em média 7,4 dias; Os óbitos relacionados a esta doença somam neste período 23.613, com taxa de mortalidade de 11,01% (Razão entre a quantidade de óbitos e o número de autorizações de internação hospitalar (AIH) por IC aprovadas, computadas como internações, no período, multiplicada por 100).

Os custos referentes a internações hospitalares somam aproximadamente 304,2 milhões de reais. Cabe ressaltar que estes dados estão subestimados, visto 30-40% dos indivíduos não são atendidos pelo sistema SUS.

A principal etiologia da IC em nosso país é a cardiopatia isquêmica, seguida por hipertensiva, miocardiopatia dilatada, Doença de Chagas e doenças valvares (Bocchi et al., 2009; Albuquerque et al., 2015).

A insuficiência cardíaca (IC) é definida como uma síndrome clínica complexa que pode resultar de qualquer alteração cardíaca estrutural e/ou funcional que associada à sobrecarga de volume e/ou pressão determinam a piora da capacidade de enchimento ventricular ou ejeção do sangue, inicialmente aos esforços, mas tem caráter progressivo que pode estar presente até em repouso (Wielenga et al., 1997; Hunt et al., 2009; Poole et al., 2017).

Os aspectos fisiopatológicos da doença são caracterizados pela diminuição do débito cardíaco (DC) e conseqüentemente menor oferta de sangue e oxigênio para os

tecidos, assim sendo, o coração falha em atender às necessidades metabólicas teciduais, na presença de retorno venoso normal, ou consegue fazê-lo somente à custa de elevadas pressões de enchimento (Hunt et al., 2009; Rogers et al., 2015; Ponikowski et al., 2016).

O DC diminuído faz com que a pressão arterial se torne baixa, desta forma se faz necessário diversos mecanismos compensatórios; O principal deles é o aumento da ativação do sistema nervoso simpático (SNS) que determina vasoconstrição que induz ao aumento da resistência vascular periférica, aumento da frequência cardíaca e da contratilidade miocárdica, o que aumenta o estresse cardíaco e o consumo de oxigênio (Hunt et al., 2009; Rogers et al., 2015; Ponikowski et al., 2016).

Outro mecanismo compensatório importante é a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) o qual promove a vasoconstrição, retenção de fluidos e sódio, bem como piora a complacência arterial que culmina no aumento da pré e pós-carga ventricular através da congestão vascular e pulmonar (Hunt et al., 2009; Rogers et al., 2015; Ponikowski et al., 2016).

Todos aspectos citados acima são responsáveis pelos sinais e sintomas característicos da doença. Os principais são dispneia e fadiga que podem limitar a tolerância ao exercício e piorar a capacidade funcional e a qualidade de vida desses pacientes (Hunt et al., 2009; Rogers et al., 2015; Ponikowski et al., 2016; Poole et al., 2017).

Investigar a alteração cardíaca inicial é o ponto central para o diagnóstico da IC e consequentemente para proposta terapêutica; frequentemente esta alteração é miocárdica o qual causa disfunção ventricular sistólica e/ou diastólica, entretanto alterações valvares, do pericárdio, endocárdio, ritmo cardíaco e condução elétrica do coração também são responsáveis pelo desenvolvimento de IC (Hunt et al., 2009; Ponikowski et al., 2016; Poole et al., 2017).

A IC com fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida (ICFER) e consequentemente a falência circulatória são seguidas por uma variedade de adaptações neurohumorais, na circulação periférica, nos músculos esquelético e respiratório, que determinam a apresentação clínica de dispneia e intolerância aos esforços e tem maior valor prognóstico que a própria disfunção ventricular (Wielenga et al., 1997; Poole et al., 2017).

## 1.2 Mecanismos de limitação ao exercício na IC

Embora a IC seja geralmente considerada doença hemodinâmica, muitos estudos têm indicado que existe pobre relação entre a performance cardíaca e os sintomas produzidos pela doença. Pacientes com baixa fração de ejeção podem ser assintomáticos, ou ainda, pacientes com função de ventrículo esquerdo preservada podem ter incapacidade grave.

A discordância e a pobre correlação entre fração de ejeção e o grau de piora funcional em relação à tolerância ao exercício na IC podem ser explicados em grande parte pela piora perfusiva e difusiva do transporte de oxigênio, que são os dois principais mecanismos responsáveis pela intolerância ao exercício e baixo consumo de oxigênio no pico do exercício ( $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ ), além disso outros fatores também contribuem para esta discordância e são mostrados na **Figura 1** (Poole et al. 2017).

Durante as atividades de vida diária, tanto os indivíduos saudáveis sedentários quanto os pacientes com IC, raramente utilizam taxas metabólicas próximas ao consumo máximo de oxigênio ( $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ ), assim sendo o  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$  descreve melhor o consumo de oxigênio nestes indivíduos (Neder, Nery, 2002a, 2002b).

Em atividades de moderada à alta intensidade sob carga constante, a capacidade de ajustar a relação oferta-consumo de oxigênio e a velocidade com que isto ocorre são determinantes para o entendimento do déficit de  $O_2$  e das alterações intracelulares nos fosfatos de alta energia e no equilíbrio ácido-base (Poole et al., 2012).

A velocidade desses ajustes denominada cinética do  $\dot{V}O_2$  representada pela constante de tempo ( $\tau$ , representativo do tempo para alcançar 63% do processo completo) tem sido considerada um melhor valor prognóstico em relação ao  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$  para pacientes com IC, aliás para estes pacientes verificamos uma lentificação da cinética do  $\dot{V}O_2$  muscular ( $\dot{V}O_{2m}$ ), consequentemente leva à um maior déficit de  $O_2$  e perturbações intracelulares que aceleram a depleção de glicogênio e geram intolerância ao exercício (Sperandio et al., 2009, 2012; Poole et al., 2012).

O treinamento físico (aumenta a capilaridade muscular, melhora a função endotelial e reduz o estresse oxidativo) bem como o tratamento farmacológico, especificamente o inibidor da fosfodiesterase 5 - Sildenafil (aumenta a biodisponibilidade do óxido nítrico (NO) com consequente aumento do fluxo sanguíneo muscular) e a suplementação de nitrato

(aumenta a oxigenação muscular) são importantes para melhorar a oferta microvascular de  $O_2$  e acelerar a cinética  $\dot{V}O_2$  muscular com consequente melhora da limitação ao exercício (Sperandio et al., 2009, 2012; Poole et al., 2012, 2017).

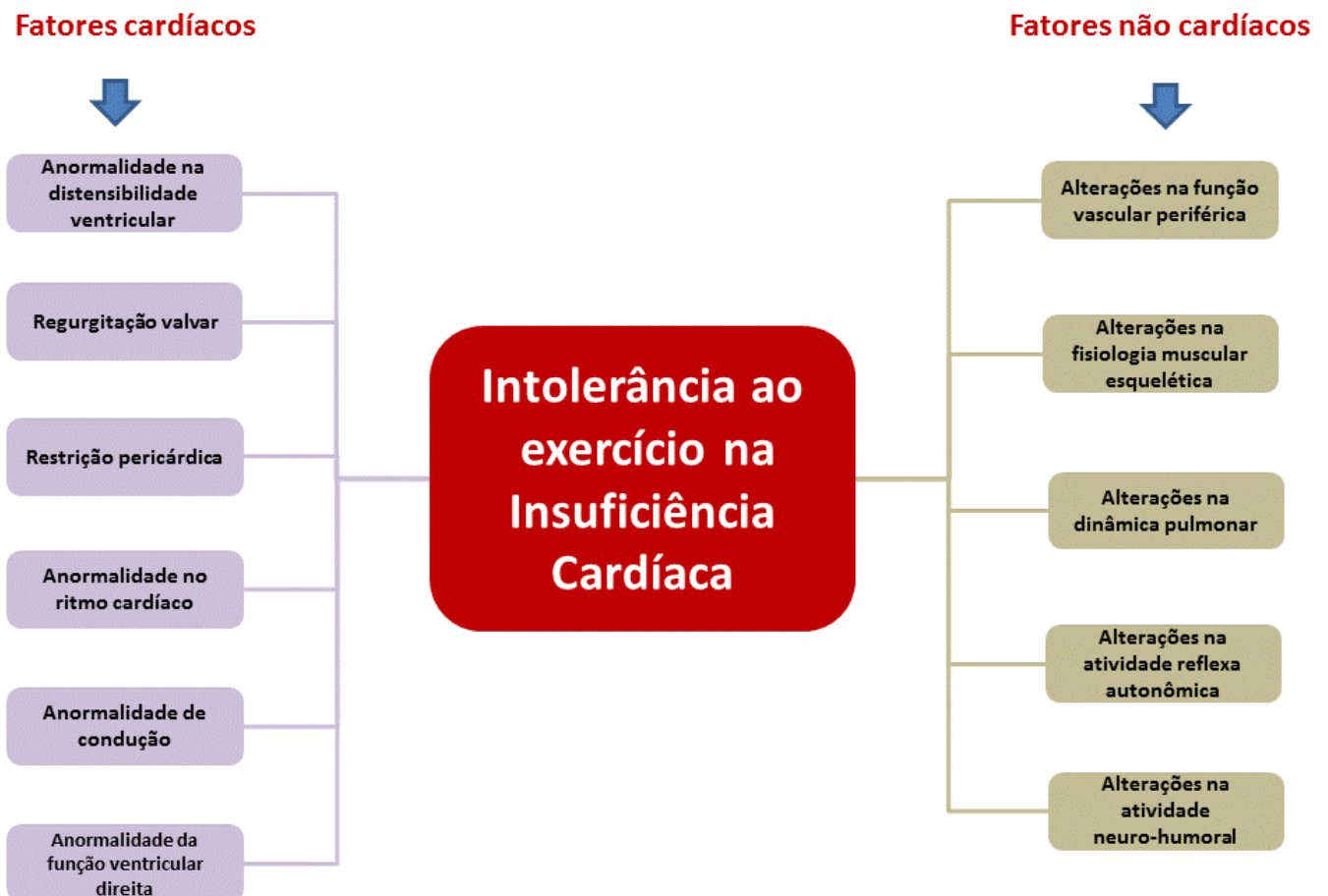


Figura 1. Fatores que revelam possível discordância entre fração de ejeção e o grau de piora funcional em relação à tolerância ao exercício na insuficiência cardíaca. Adaptado de Hunt et al., 2009.



### 1.3 A relação oferta-utilização de O<sub>2</sub> muscular durante o exercício incremental

O teste de exercício incremental em rampa facilita a determinação de muitos parâmetros da função aeróbica durante o exercício e é amplamente usado no ambiente clínico para avaliar a função cardiopulmonar em indivíduos saudáveis e doentes (Ferreira et al., 2007).

Baseando-se no princípio de Fick, o  $\dot{V}O_2$  depende de fatores centrais (oferta de O<sub>2</sub> aos tecidos) e de fatores periféricos (utilização e extração de O<sub>2</sub> aos tecidos):

$$\dot{V}O_2 = DC \cdot C(a-v)O_2$$

#### Equação 1

Sendo:

$\dot{V}O_2$  = consumo de oxigênio

DC = débito cardíaco

$C(a-v)O_2$  = diferença do conteúdo arteriovenoso de oxigênio

A relação entre oferta e  $\dot{V}O_2$  para a musculatura em exercício depende da função coordenada dos sistemas respiratório, cardiovascular e musculoesquelético (Poole et al., 2007).

O ajuste do fluxo sanguíneo muscular ( $\dot{Q}_m$ ) na microcirculação dos músculos esqueléticos ativos diferem do mensurado em grandes vasos de condução, assim a avaliação da função microcirculatória é crucial para o entendimento do déficit de difusão e da inabilidade de manter adequadamente a relação oferta-utilização de O<sub>2</sub> durante o esforço físico, embora por razões técnicas e éticas, a avaliação da cinética do  $\dot{Q}_m$  em humanos têm sido um grande problema (Poole et al., 2017).

A espectroscopia por raios *quasi*-infravermelhos (NIRS) é um método óptico que vem sendo amplamente utilizado para a monitorização de forma contínua e principalmente não invasiva (transcutânea) da desoxigenação muscular esquelética (ou extração de O<sub>2</sub>) na microcirculação durante o exercício dinâmico em adultos (Sahlin et al., 1992; Boushel et al., 2000; Boushel et al., 2001; Kowalchuk et al., 2002; Ferrari et al., 2004; Neary et al., 2004).

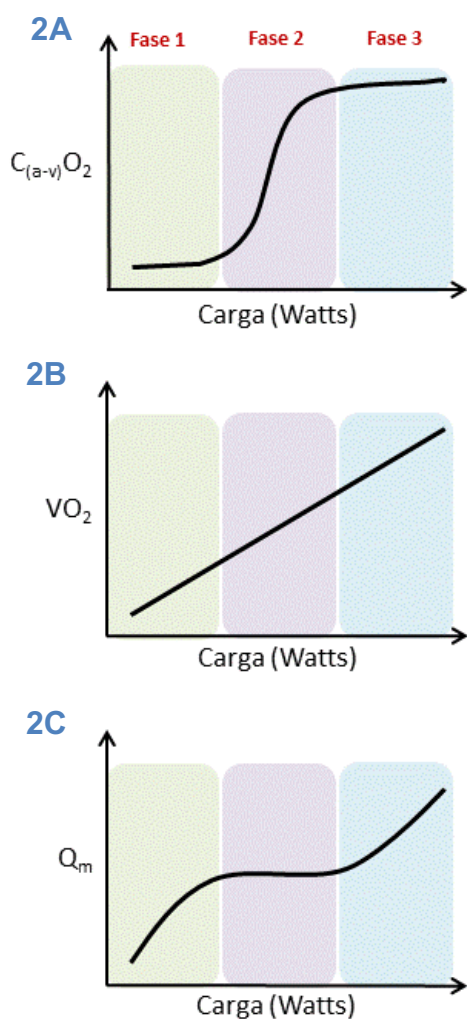
Dados provenientes da NIRS, especificamente o padrão de resposta da variação da Deoxi-Hb+Mb ( $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$ ), têm sido utilizado como representativo da extração muscular de  $\text{O}_2$  na microcirculação local, pois após o início do exercício assemelha-se qualitativamente e quantitativamente com a diferença do conteúdo arteriovenoso de  $\text{O}_2$  [ $\text{C(a-v)O}_2$ ], (DeLorey et al., 2003; Grassi et al., 2003; DeLorey et al., 2005; Ferreira et al., 2005a; Ferreira et al. 2005b; Grassi, Quaresima, 2016).

Vários estudos demonstraram que a cinética do  $\dot{Q}_m$  pode ser estimada não invasivamente pela resolução da equação de Fick [ $\dot{Q}_m = \dot{V}\text{O}_{2p} / \text{C(a-v)O}_2$ ], usando a cinética do  $\dot{V}\text{O}_2$  pulmonar e a cinética da  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$ , como representantes do  $\dot{V}\text{O}_{2m}$  e da  $\text{C(a-v)O}_2$ , respectivamente (Ferreira et al., 2005b).

Investigações sobre a desoxigenação muscular (ou extração de  $\text{O}_2$ ) tem focado predominantemente na resposta ao exercício em cargas constantes de trabalho. Durante o exercício em estado-estável, a relação entre  $\dot{Q}_m$  e  $\dot{V}\text{O}_2$  é proporcional, com um intercepto positivo no eixo do  $\dot{Q}_m$ , consequentemente a  $\text{C(a-v)O}_2$  ou extração parcial de  $\text{O}_2$  apresenta perfil hiperbólico quando plotado em função do  $\dot{V}\text{O}_2$ . Entretanto, a relação entre oferta de  $\text{O}_2$  e  $\dot{V}\text{O}_2$  durante o exercício incremental não tem sido sistematicamente investigado (Ferreira et al., 2007).

Conforme observado na **Figura 2A**, a  $\text{C(a-v)O}_2$  (desoxigenação muscular) em rampa, segue um padrão de resposta em forma de “S” (perfil sigmoide), do repouso ao pico do exercício. A interpretação fisiológica da extração de  $\text{O}_2$  durante o exercício incremental feita por Ferreira et al. (2007), evidencia três fases: fase inicial (Fase 1) em que ocorre associação proporcional entre  $\dot{Q}_m$  (**Fig 2C**) e  $\dot{V}\text{O}_2$  (**Fig 2B**), e portanto estabilização na  $\text{C(a-v)O}_2$ ; segunda fase (Fase 2), em que o incremento do  $\dot{Q}_m$  não acompanha o aumento do  $\dot{V}\text{O}_2$  e, dessa forma, ocorre incremento acentuado na  $\text{C(a-v)O}_2$ ; e terceira fase (Fase 3), em que o  $\dot{Q}_m$  e  $\dot{V}\text{O}_2$  tornam-se similares, surge um platô na  $\text{C(a-v)O}_2$  que ocorre próximo ao  $\dot{V}\text{O}_2$  no pico do exercício ( $\dot{V}\text{O}_{2\text{pico}}$ ).

Estudos prévios que examinaram a relação entre  $\dot{Q}_m$  e  $\dot{V}\text{O}_2$  observaram o aumento do  $\dot{Q}_m$  mais rápido que do  $\dot{V}\text{O}_2$  no início do exercício, mas tornou-se mais lento até a carga máxima do exercício. Segundo os autores alguns sujeitos não apresentam platô em direção ao pico do exercício, e recomendam para estes sujeitos que a análise da extração seja direcionada para uma porção quasi-linear (Ferreira et al., 2007).



**Figura 2.** Relação entre  $\dot{Q}_m$  e  $\dot{V}O_2$ .

Durante a fase 1, início do exercício, verifica-se que o  $\dot{Q}_m$  (Fig.2C) aumenta em uma taxa maior que o  $\dot{V}O_2$  (Fig.2B), portanto surge uma região de platô na  $C(a-v)O_2$  (Fig 2A).

Na Fase 2, pode-se perceber que o  $\dot{Q}_m$  (Fig.2C) se mantém inalterado, enquanto o  $\dot{V}O_2$  (Fig.2B) continua aumentando, portanto, ocorre aumento acentuado na  $C(a-v)O_2$  (Fig 2A).

A terceira e última fase, apresenta-se com um aumento tanto no  $\dot{Q}_m$  (Fig.2C) quanto no  $\dot{V}O_2$  (Fig.2B), proporcionando uma região de platô da  $C(a-v)O_2$  na fase final do exercício (Fig 2A) (Ferreira et al., 2007).

Muitos mecanismos diferentes têm sido propostos para explicar a cinética entre  $\dot{Q}_m$  e  $\dot{V}O_2$  durante o exercício incremental em rampa:

**(1) O efeito mecânico da contração muscular (bomba muscular e rápida vasodilatação)**, parece contribuir para uma rápida cinética do  $\dot{Q}_m$  durante o exercício leve, que progressivamente se torna menos importante durante o exercício intenso (Ferreira et al., 2007; Boone et al., 2009);

**(2) Mudança no equilíbrio simpático-parassimpático**, aparentemente devido progressiva lentificação da hemodinâmica central pela mudança do equilíbrio simpático-parassimpático que afeta o fluxo sanguíneo na periferia. A resposta cardiovascular ao estímulo simpático, ocorre primariamente em cargas de trabalho maiores que 50% do  $\dot{V}O_{2pico}$  e é substancialmente mais lenta que a retirada parassimpática, que predomina

precocemente no exercício e em baixas cargas de trabalho (Ferreira et al., 2007; Boone et al., 2009);

**(3) Mudanças nas características e recrutamento das fibras musculares em relação ao aumento da intensidade do exercício**, no início do exercício incremental há predomínio do recrutamento de fibras musculares de contração lenta e assim caracteriza-se pequeno incremento na  $C(a-v)O_2$ . Com o aumento da carga de trabalho, fibras musculares de contração rápida são recrutadas progressivamente levando ao aumento substancial na  $C(a-v)O_2$  (Ferreira et al., 2007; Boone et al., 2009).

Quando o pico de força e da taxa metabólica são alcançados, a  $C(a-v)O_2$  tende a um platô em ambos tipos de fibras musculares. Este sequencial recrutamento de fibras musculares, predominantemente de contração lenta para um misto de fibras de contração lenta e rápida com o aumento da carga de trabalho, caracteriza o exercício incremental (Ferreira et al., 2007; Boone et al., 2009).

#### **1.4 A relação oferta-utilização de $O_2$ muscular durante o exercício incremental em pacientes com Insuficiência cardíaca**

Existem poucos estudos que abordam a perspectiva da relação oferta-utilização de  $O_2$  muscular durante o exercício incremental, estes principalmente abordam sujeitos saudáveis. Ferreira et al. (2007), propôs um modelo de simulações computadorizadas para interpretação do comportamento da relação oferta-utilização de  $O_2$  muscular em exercício com rampa em indivíduos saudáveis (e como eles podem ser influenciados pela idade), bem como em sujeitos portadores de doenças crônicas que alteram a função microvascular (Diabetes mellitus e IC).

Estas simulações computadorizadas sugerem que em pacientes com IC, na fase 2 (**ver figura 2**), ocorre aumento na extração de  $O_2$  refletindo assim a não proporcionalidade da relação  $\dot{Q}_m - \dot{V}O_2$ , indicando lentificação mais acentuada da cinética do  $\dot{Q}_m$  com relação à cinética do  $\dot{V}O_2$  (evidenciadas por desvio à esquerda na cinética da  $C(a-v)O_2$ ). O grau de inclinação e o platô surgem como regiões críticas de respostas durante o exercício incremental em rampa (Ferreira et al., 2007).

Dessa forma, Ferreira et al. (2007) e Sperandio et al. (2009, 2012) antecipam que estas perturbações da circulação microvascular poderiam causar desvio à esquerda da curva de  $C(a-v)O_2$  em relação ao  $\dot{V}O_2$ , enquanto que o tratamento farmacológico e o exercício poderiam alterar a função sigmóide para direita.

Abordagens capazes de mensurar não-invasivamente a desoxigenação muscular em condições de alta demanda de  $O_2$  apresentam grande relevância Clínica. A associação entre o teste de exercício incremental do tipo rampa e a NIRS provê avaliação da adequação do fluxo sanguíneo muscular frente ao aumento do  $\dot{V}O_2$ .

Portanto, a proposta deste estudo prospectivo foi o de contrastar o padrão de resposta da  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  pela NIRS num teste incremental em rampa em pacientes com ICFER e controles saudáveis pareados por idade, gênero, peso e nível de atividade física.

A hipótese deste estudo foi a de que a taxa de elevação da  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  frente a uma determinada variação de carga seria maior em pacientes com IC do que nos controles, i.e., pacientes apresentariam maior inclinação da relação  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]/\Delta W$  (l).

A confirmação desta hipótese forneceria bases metodológicas para a utilização prática da NIRS, em associação com o teste de exercício cardiopulmonar (TECP), na avaliação do efeito de intervenções terapêuticas clínicas e cirúrgicas sobre a oferta muscular de  $O_2$  (i.e., fluxo sanguíneo) em pacientes com IC.

## 2. OBJETIVOS

---

## 2.1 Primário

O objetivo do presente estudo foi investigar a relação entre oferta e utilização microvascular de  $O_2$  durante o exercício incremental em rampa em pacientes com IC com fração de ejeção de ventrículo esquerdo reduzida, não treinados, em classe funcional da *NYHA* II e III, comparados à grupo controle de indivíduos saudáveis.

## 2.2 Secundário

Propor abordagem prática para avaliação não invasiva da desoxigenação muscular durante o exercício incremental do tipo rampa.

### 3. MÉTODOS

---



### 3.1 Desenho do estudo

Estudo controlado e transversal.

### 3.2 Amostra

Foram estudados dez pacientes do sexo masculino, não fumantes, portadores de ICFER, recrutados no ambulatório de IC da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) e dez controles saudáveis, de idade, gênero, peso e nível de atividade física pareados.

Os pacientes tinham diagnóstico de IC crônica, FE < 35%, verificada pelo ecocardiograma bidimensional e classe funcional da NYHA II e III. Os pacientes estavam em tratamento farmacológico otimizado, de acordo com as recomendações do *American Heart Association* e *American College of Cardiology*, para tratamento do estágio C da IC (Weber et al., 1982; Hunt et al., 2009).

Esta classificação descrita por Weber e colaboradores em 1982, utiliza o  $\text{VO}_{2\text{pico}}$  para graduar a gravidade e o prognóstico da IC crônica, correlaciona-se ainda com a captação pulmonar de oxigênio no limiar de lactato ( $\text{VO}_{2\text{p-LA}}$ ) e o índice cardíaco conforme **tabela 1**.

Tabela 1. Classificação funcional de Weber.

Classe	Comprometimento funcional	$\text{VO}_{2\text{pico}}$ (ml/Kg/min)	$\text{VO}_2 - \text{LA}$ (ml/kg/min)	Índice cardíaco máximo (l/min/m <sup>2</sup> )
A	Discreto/nenhum	>20	>14	>8
B	Discreto/moderado	16-20	11-14	6-8
C	Moderado/grave	10-15	8-11	4-6
D	Grave	<10	<8	<4

Legenda:  $\text{VO}_{2\text{pico}}$ : captação pulmonar de oxigênio no pico do exercício;  $\text{VO}_{2\text{LA}}$ : captação pulmonar de oxigênio no limiar de lactato (Weber et al., 1982).

Todos estavam recebendo IECA/BRA, Antagonista da aldosterona,  $\beta$ -bloqueador (carvedilol 50 mg/dia) e diuréticos. Nenhum paciente apresentou descompensação da IC ou foi hospitalizado durante o período do estudo (Hunt et al., 2009).

Foram excluídos pacientes com evidência funcional de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (relação  $VEF_1/CVF < 70\%$  do previsto), anemia (hemoglobina  $< 13$  g/dL), asma induzida pelo exercício, diabetes mellitus ou outra doença metabólica, arritmias ventriculares significantes, fibrilação atrial, angina instável e infarto agudo do miocárdio nos 12 meses anteriores.

A fim de evitar os efeitos da atividade física sobre os fatores determinantes da cinética da  $\dot{V}O_2$  e da  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$ , nenhum paciente havia sido submetido à reabilitação cardiovascular previamente ao estudo.

O grupo controle foi recrutado entre funcionários e pós-graduandos do complexo UNIFESP/Hospital São Paulo, e também foi cuidadosamente selecionado a fim de recrutar pessoas que não haviam participado de qualquer programa de exercício físico nos cinco anos anteriores e não praticavam atividade física regular. Os indivíduos obrigatoriamente não tinham doenças crônicas pulmonares, cardiovasculares, doenças autoimunes e metabólicas.

Antes da inclusão no estudo, foram submetidos a avaliação clínica e selecionados por meio de testes de função pulmonar, análise bioquímica do sangue, eletrocardiograma, ecocardiograma e teste ergométrico.

O projeto foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP (**Projeto nº 0935/07 – Anexo 1**), e todos os participantes do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (**Anexo 2**). O Autor recebeu bolsa de estudos da Coordenação de aperfeiçoamento de pessoal de nível Superior (CAPES).

### 3.3 Delineamento do estudo

Para o desenvolvimento do estudo foram necessárias duas visitas para a coleta dos dados (**figura 3**).

#### Visita 1

Os indivíduos foram submetidos à avaliação clínica padronizada feita pelo médico cardiologista responsável pelo ambulatório de IC da UNIFESP. Essa avaliação tinha como objetivo garantir a estabilidade clínica, evitar modificações do esquema terapêutico nos três

meses precedentes (sem aumento na dose de diuréticos) e verificar qualquer fator que inviabilizasse a participação no estudo.

## Visita 2

No Laboratório de Exercício do Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício (SEFICE) da Disciplina de Pneumologia da UNIFESP, realizava-se teste de exercício cardiopulmonar (TECP) incremental do tipo rampa (5-10 W/min nos pacientes e 15-20 W/min nos controles), em cicloergômetro, limitado por sintomas, seguido por 3 e 2 minutos de recuperação ativa e passiva, respectivamente.

O tempo de exercício foi definido como o tempo em que o paciente iniciava a atividade sem carga (*free wheel*) até o momento em que os indivíduos interrompiam o teste mediante sensação de dispneia ou desconforto periférico máximo, ou impossibilidade de manter a frequência de rotação previamente estabelecida por mais de 10 segundos mesmo com o encorajamento dos investigadores.

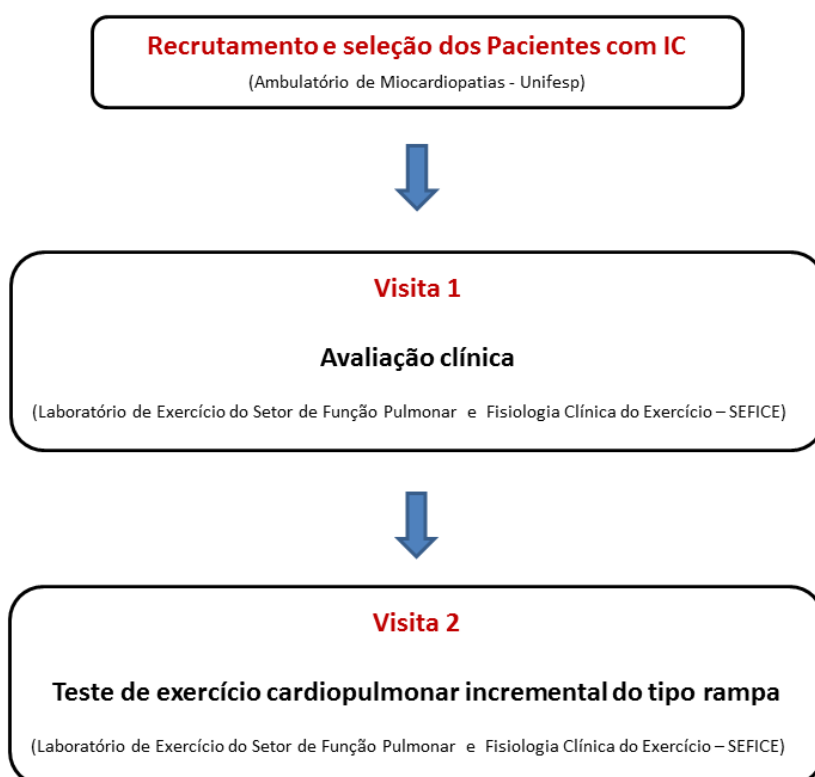


Figura 3. Demonstração gráfica do delineamento do estudo.

### 3.4 Mensurações

#### 3.4.1 Teste de exercício cardiopulmonar

##### 3.4.1.1 Ergômetro

O cicloergômetro utilizado foi o Corival® 400 (*Medical Graphis Corporation, St. Paul, Minn, USA*). É composto por um sistema de frenagem eletromagnética com capacidade de graus de potência entre 5 a 492 W e faixa de rotação entre 5 e 125 rotações por minuto (rpm). Nesse ergômetro, o zero real pode ser mantido com o acionamento de um sistema motor da roda livre (*free wheel*) que, ao movimentar o ergômetro em 60 rpm, elimina virtualmente o trabalho inercial de movimentação dos pedais e das pernas. Seu modo de operação é de potência regulada, com ajuste automático do trabalho efetivo realizado. A carga ou potência aplicada em W (watts) ou Kiloponds (6,12 W) é obtida a partir de modificações no campo magnético do mecanismo controlador dos pedais.

##### 3.4.1.2 Carro metabólico estacionário e variáveis obtidas

O sistema utilizado foi o CardiO<sub>2</sub> (CPX™ *Medical Graphis Corporation, St. Paul, MN, USA*), constituído por um módulo de fluxo e de gases, e um computador com *software Breeze Suíte™*, o qual controla o cicloergômetro e fornece apresentação gráfica e os relatórios dos exames. Adicionalmente, há uma placa de captação de eletrocardiograma (ECG) no microcomputador acoplado ao sistema. O módulo de análise de gases determina a fração expirada mista dos gases respiratórios por meio do método respiração-por-respiração. A análise da concentração de O<sub>2</sub> é feita por meio de célula de zircônio, e a análise da concentração de CO<sub>2</sub> é realizada em analisador óptico por absorção da luz infravermelha.

O módulo de análise de gases era calibrado antes de cada teste utilizando amostra gasosa de referência, com 21% de O<sub>2</sub> em balanço nitrogenado, e mistura de calibração com 12% de O<sub>2</sub> e 5% de gás carbônico em mistura de balanço nitrogenado.

Os dados obtidos foram direcionados ao sistema CardiO<sub>2</sub> para mensuração, respiração-por-respiração, da captação pulmonar de oxigênio ( $\dot{V}O_{2p}$ , mL/min), liberação

pulmonar de dióxido de carbono ( $\dot{V}\text{CO}_{2p}$ , mL/min), razão de trocas respiratórias (R), ventilação minuto ( $\dot{V}E$ , L/min), frequência respiratória (f, cpm), equivalentes ventilatórios para o  $\text{O}_2$  e  $\text{CO}_2$  ( $\dot{V}E/\dot{V}\text{O}_{2p}$  e  $\dot{V}E/\dot{V}\text{CO}_{2p}$ ) e pressão expiratória final de  $\text{O}_2$  e  $\text{CO}_2$  ( $P_{\text{ef}}\text{O}_2$  e  $P_{\text{ef}}\text{CO}_2$ , mmHg). A FC (bpm) foi determinada usando o intervalo R-R do eletrocardiograma de 12 derivações (*CardioPerfect™ – Medical Graphis Corporation, St. Paul, MN, USA*). A saturação periférica de oxigênio arterial foi determinada pela oximetria de pulso ( $\text{SpO}_2$ , %) da marca *Onyx™ (Nonim, Plymouth, MN, USA)*, que registra cada onda de pulso a partir da diferença de absorção de dois comprimentos de onda infravermelha.

### 3.4.1.3 Teste de exercício incremental

Uma análise clínica prévia do indivíduo antes de cada TECP foi realizada em repouso e constava da ausculta pulmonar e cardíaca, monitorização pressórica sistêmica, eletrocardiográfica e da oximetria de pulso. Os indivíduos foram orientados a evitar cafeína e álcool antes dos testes.

Utilizou-se um protocolo incremental do tipo rampa (i.e, com incrementos lineares e contínuos). O teste era iniciado com 2 minutos de repouso, necessários para avaliação clínica, medida de dispneia (utilizando a escala categórica de Borg), obtenção de dados metabólicos, cardiovasculares, ventilatórios e de trocas gasosas. O início do esforço era em carga zero e com pedal rodando livremente (*free wheel*) por 2 minutos; os indivíduos eram orientados a começar a pedalar na frequência de 60 rpm. Ao final desse período, a carga foi introduzida com incrementos gradativos a cada minuto (5-10 W/min nos pacientes e 15-20 W/min nos controles, considerando-se os valores previstos de  $\dot{V}\text{O}_{2p}$  máximo, a avaliação clínica do indivíduo, o nível de atividade física regular e a familiarização com o cicloergômetro), o incremento da carga era ajustado de tal forma que o teste fosse limitado por sintomas num tempo ideal entre 8 a 12 minutos. A velocidade de rotação do pedal mantinha-se entre 60 a 65 rpm e os indivíduos eram encorajados a continuar o exercício pelo maior tempo possível até atingir o máximo de sua tolerância. A  $\dot{V}\text{O}_{2p\text{ico}}$  definida como o maior valor obtido durante o teste e comparado com os padrões brasileiros (Neder et al., 1999, 2002a, 2002b).

O teste foi limitado por sintomas, ou seja, interrompido mediante sensação de dispneia ou desconforto periférico máximo que impossibilitasse a continuidade do mesmo, ou ainda, impossibilidade de manter a frequência de rotação previamente estabelecida por mais de 10 segundos. Caso os indivíduos apresentassem alterações eletrocardiográficas importantes, instabilidade hemodinâmica, vertigem, palidez ou fraqueza, o teste era interrompido pelo médico responsável. Durante a recuperação, era solicitado a continuar pedalando na rotação do período inicial por 3 minutos.

Os indivíduos foram questionados acerca da sensação de esforço ventilatório e cansaço nos membros inferiores a cada 2 minutos, de acordo com a escala categórica de Borg 0-10. A Captação pulmonar de oxigênio no limiar de lactato ( $\dot{V}O_{2p-LA}$ ) foi estimada pelo método de troca gasosa, inspecionando visualmente o ponto de inflexão da  $\dot{V}CO_{2p}$  em relação à  $\dot{V}O_{2p}$  (*V slope* modificado) e, secundariamente, confirmado pelo método ventilatório, quando  $\dot{V}E/\dot{V}O_{2p}$  e  $P_{ef}O_2$  aumentaram, enquanto  $\dot{V}E/\dot{V}CO_{2p}$  e  $P_{ef}CO_2$  mantiveram-se estáveis. A leitura foi feita independentemente por dois observadores experientes, sem conhecimento dos resultados do outro ou identidade do indivíduo.

O TECP avalia globalmente a condição física bem como as respostas ventilatórias, cardiovasculares e metabólicas durante situação de estresse fisiológico decorrente do esforço físico, assim agrega grande potencial diagnóstico e prognóstico que não seriam possíveis ao repouso, além disso auxilia na prescrição do exercício (Neder, Nery, 2002a, 2002b; ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing, 2003; Herdy et al., 2016).

O exercício incremental do tipo rampa é caracterizado por aumento de carga rápida e contínua, são úteis para: i) definir a tolerância máxima ao exercício e seus possíveis fatores limitantes, ii) estimar não invasivamente o limiar de lactato, iii) triar candidatos à reabilitação cardiovascular e pulmonar, e iv) avaliar respostas pós-intervenção (testes padronizados e com valores de referência estabelecidos) (Neder, Nery, 2002a, 2002b; ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing, 2003; Herdy et al., 2016).

Por questões de segurança, o médico responsável pelo exame poderia interromper o teste na presença dos seguintes critérios: (1) relato de dor torácica sugestiva de isquemia, vertigem ou pré-síncope; (2) alterações eletrocardiográficas importantes; (3) queda na pressão arterial sistólica de 20 mmHg do maior valor obtido durante o teste ou hipertensão

significativa (sistólica  $\geq 250$  mmHg e diastólica  $\geq 120$  mmHg); (4) perda da coordenação, confusão mental ou qualquer alteração que colocasse em risco a integridade do sujeito.

Os princípios gerais de realização e critérios de contraindicação para testes de exercício seguiram as recomendações clássicas de consensos específicos sobre TECP. Todos os testes foram acompanhados por médico e fisioterapeuta, com material recomendado para atendimento de reanimação cardiopulmonar avançada (desfibrilador) (Neder, Nery, 2002a, 2002b; ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing, 2003).

### 3.4.2 Oxigenação muscular periférica

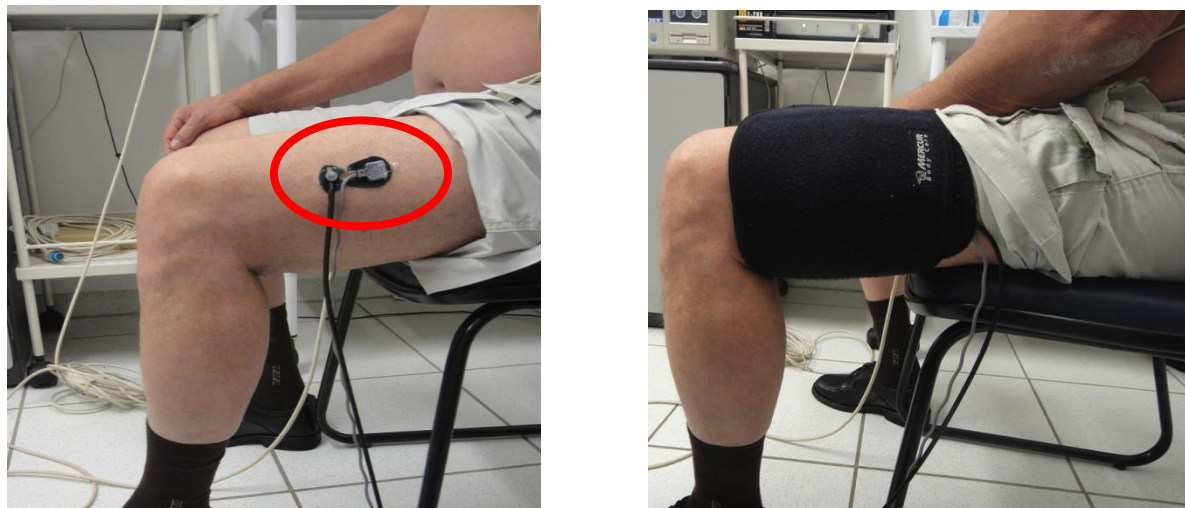
A determinação da oxigenação muscular periférica foi feita pelo método de espectroscopia por raios *quasi*-infravermelhos (*NIRS – near infrared spectroscopy*); uma técnica amplamente validada para a monitorização da oxigenação tissular de forma contínua e não invasiva durante o exercício dinâmico (Sahlin, 1992; Boushel et al., 2000; Boushel et al., 2001; Kowalchuk et al., 2002; Ferrari et al., 2004; Neary, 2004; Grassi, Quaresima, 2016).

A espectroscopia baseia-se na facilidade relativa na qual a luz infravermelha (700-1000 nm) ultrapassa os tecidos biológicos (osso, pele e músculo), sendo que a quantidade de luz recuperada, após a iluminação de um dado tecido, depende do grau de dispersão tecidual e da absorção pelos cromóforos teciduais. De acordo com a Lei de Beer-Lambert, a perda da intensidade de luz num dado comprimento de onda ( $A$ ) é proporcional à concentração do cromóforo ( $c$ ), ao coeficiente de extinção específico do cromóforo ( $\alpha$ ), ao caminho percorrido pela luz ( $\beta$  = distância inter-optodos x constante de proporcionalidade da distância média entre emissão e recepção) e à perda por reflexão ( $G$ ), ou seja:

$$A = \alpha \cdot c \cdot \beta + G$$

Os *probes* (emissor de luz e fotorreceptor) foram posicionados no ventre do músculo vasto lateral do quadríceps esquerdo, entre o epicôndilo lateral e o trocanter do fêmur,

fixados com fita adesiva apropriada e envoltos com faixa de neoprene para impedir a penetração da luz, que poderia interferir na captação adequada do sinal (**Figura 4**).



**Figura 4.** Posicionamento dos *probes* da *NIRS* no músculo vasto lateral do quadríceps esquerdo, fixados com fita adesiva apropriada e envoltos com faixa de *neoprene*

Durante mudanças no  $O_2$  tecidual, três moléculas sabidamente afetam a absorção da luz infravermelha: hemoglobina (Hb), mioglobina (Mb) e citocromo C oxidase. Assim, o método permite a avaliação dinâmica das variações ( $\Delta$ ) das concentrações relativas de oxi-hemoglobina + mioglobina ( $[O_2\text{-Hb}]$ ), Deoxi-hemoglobina + mioglobina ( $[Deoxi\text{-Hb}]$ ), hemoglobina total + mioglobina total ( $[Hb_{tot}+Mb_{tot}]$ ) (ou seja, do volume de sangue local), além do índice de oxigenação tissular, índice de oxigenação tissular normalizado para o volume e do estado oxidativo do cobre presente na citocromo c oxidase.

Embora a distinção entre Hb e Mb no que diz respeito à absorção da luz infravermelha não possa ser feita, o sinal da  $[Deoxi\text{-Hb}]$  obtido pela *NIRS* durante o exercício tem sido usado como índice da fração de  $O_2$  extraída na microcirculação, refletindo o balanço entre a oferta e utilização de  $O_2$  na musculatura periférica, pois as medidas da *NIRS* refletem, primariamente, mudanças nas pequenas arteríolas, capilares e vênulas, com o volume capilar representando cerca de 84% do volume microvascular muscular. Assim, assume-se que o aumento nas  $[Deoxi\text{-Hb}]$  reflita elevações na fração de  $O_2$  extraída e maior desoxigenação no território microvascular.

De fato, muitos estudos, confirmam a presença de boa ou muito boa correlação entre o sinal de resposta da  $\Delta[Deoxi\text{-Hb}]$  ou outras variáveis de oxigenação tecidual determinada



pela NIRS e a saturação venosa de oxigênio, ambas em modelo animal com músculo isolado in situ e em humanos durante exercício (Grassi et al., 1996; Boushel et al., 2000; Guazzi et al., 2000; Boushel et al., 2001; Grassi et al., 2003; Ferreira et al., 2005a; Ferreira et al., 2005b; Chiappa et al., 2008; Chiappa et al., 2009; Sperandio et al., 2009; Grassi, Quaresima, 2016).

Durante exercício de carga constante, uma série de variáveis relacionadas a extração de  $O_2$ , abrangendo a  $C(a-v)O_2$  através de um membro até a saturação da Mb, apresentam tempo de curso muito similar. Esta informação é relevante em termos dos fatores determinantes da cinética do  $\dot{V}O_2$  (Grassi, Quaresima, 2016).

A  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  pertence a família de variáveis relacionadas a extração fracional de  $O_2$ . Esta indiretamente, mas fortemente, suporta o papel da  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  como uma estimativa (qualitativa e quantitativa) da extração fracional de  $O_2$  no músculo esquelético (Grassi et al., 1996; Boushel et al., 2000; Guazzi et al., 2000; Boushel et al., 2001; Grassi et al., 2003; Ferreira et al., 2005a; Ferreira et al., 2005b; Chiappa et al., 2008; Chiappa et al., 2009; Sperandio et al., 2009; Grassi, Quaresima, 2016).

Estritamente falando, um aumento da  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  pode ser considerado uma estimativa da extração fracional de  $O_2$  somente se a  $[Hb_{\text{tot}}+Mb_{\text{tot}}]$  for constante, o que nem sempre é o caso em músculos esqueléticos exercitando. Todavia, existe ampla evidência sugerindo que mudanças na  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  são menos influenciadas por mudanças na  $[Hb_{\text{tot}}+Mb_{\text{tot}}]$  comparado a mudanças na  $[O_2-Hb]$  (Grassi et al., 1996; Boushel et al., 2000; Guazzi et al., 2000; Boushel et al., 2001; Grassi et al., 2003; Ferreira et al., 2005a; Ferreira et al., 2005b; Chiappa et al., 2008; Chiappa et al., 2009; Sperandio et al., 2009; Grassi, Quaresima, 2016).

Baseando-se no princípio de Fick (**Equação 1**), temos que, durante o exercício, a  $C(a-v)O_2$  (fração de  $O_2$  extraída) depende da relação entre a utilização ( $\dot{V}O_2$ ) e oferta (fluxo sanguíneo muscular -  $\dot{Q}_m$ ) de  $O_2$ . Considerando o  $\dot{V}O_2$  em condição estável para um dado conteúdo arterial de  $O_2$ , a extração de  $O_2$  será inversamente relacionada ao fluxo sanguíneo. Portanto, quanto menor a oferta convectiva/difusiva de  $O_2$ , maior será a extração tissular de  $O_2$ . Dessa forma, no presente estudo, utilizamos somente a  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  porque reflete a  $C(a-v)O_2$  de maneira qualitativa e quantitativa na transição repouso-exercício, sendo assim um índice de extração local de  $O_2$  e, portanto, da relação oferta-utilização de  $O_2$  (DeLorey et al., 2003; DeLorey et al., 2005; Grassi et al., 2003).

O sistema *NIRO 200*<sup>®</sup> (*Hamamatsu Photonics, Japan*) (**Figura 5**) não mensura os valores absolutos de [Deoxi-Hb], por não medir a redução de dispersão do tecido. Portanto, os valores foram registrados como delta ( $\Delta$ ) da linha de base em unidades de micromolar por centímetro ( $\mu\text{M}/\text{cm}$ ) e expressos em porcentagem (%) do valor final do teste (Koga et al., 2007).



**Figura 5. Sistema *NIRO 200*<sup>®</sup>, *Hamamatsu Photonics, Japan***

### 3.5 Análise das variáveis

As variáveis analisadas foram  $\dot{V}\text{O}_{2p}$ , FC e  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$ . Primeiramente esses dados foram interpolados para que todos fossem registrados a cada segundo, pois a  $\dot{V}\text{O}_{2p}$  foi captada respiração-por-respiração e FC a cada 5 segundos e a  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  a cada segundo.

#### 3.5.1 Análise da $\dot{V}\text{O}_{2p}$

A análise da  $\dot{V}\text{O}_{2p}$  em função da carga imposta foi realizada por meio do cálculo da regressão linear (*Marquardt-Levenberg*, *SigmaPlot*<sup>®</sup> versão 10.0, *Systat Software, San Jose, CA*).

Os valores de  $\dot{V}O_{2p}$  foram obtidos respiração-por-respiração e interpolados segundo a segundo. A resposta da  $\dot{V}O_{2p}$  no domínio da intensidade de exercício foi analisada a partir do repouso até o fim do exercício. Assim, o comportamento dinâmico da  $\dot{V}O_{2p}$  em relação à carga foi expresso por um modelo linear, segundo a equação:

$$F(x) = y_0 + a \cdot x$$

Equação 2

Sendo:

$y_0$  = valor do  $VO_2$  na carga zero

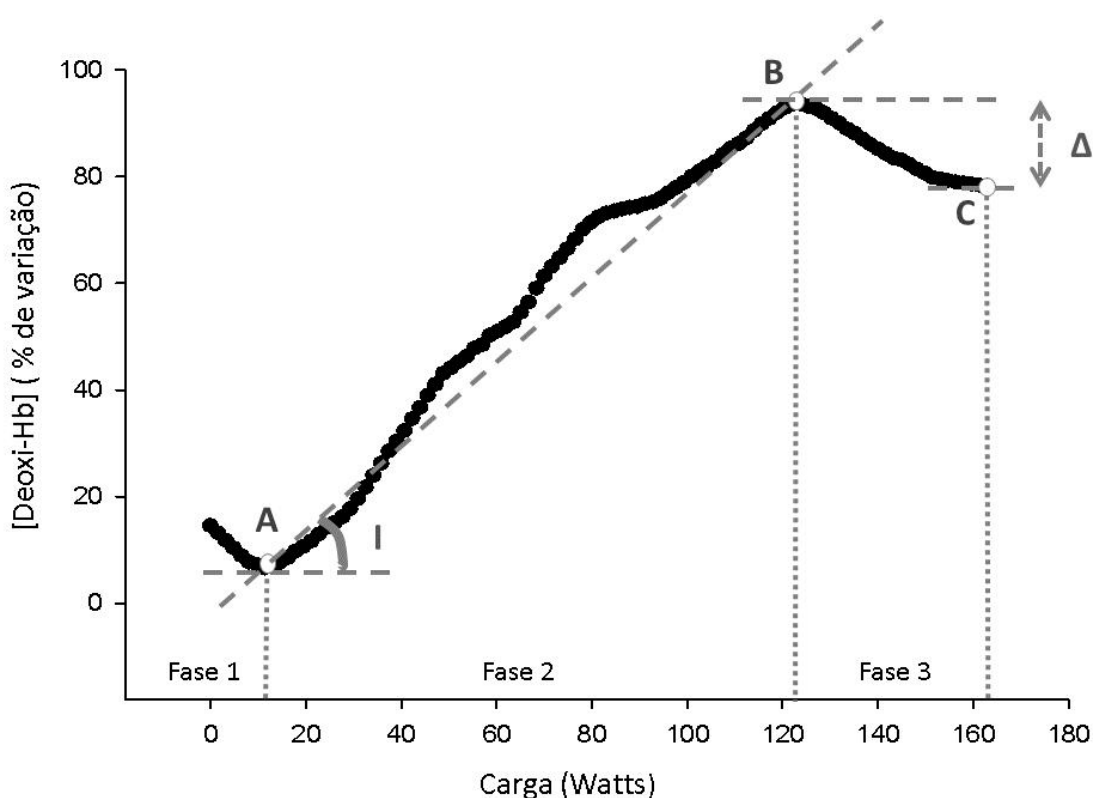
$a$  = inclinação da resposta

### 3.5.2 Análise da Cinética da $\Delta[\text{deoxi-Hb}]$

Para análise da cinética da  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$ , os dados foram analisados a partir do repouso até o fim do exercício. Embora as variações de  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$ , em resposta a um teste rapidamente incremental, tenham sido descritas por modelos sigmóides, tal padrão de resposta não foi observado em todos os sujeitos. Logo, optou-se pela identificação de possíveis pontos de inflexão (PI) nas respostas normalizadas pela amplitude total de variação (0 – 100%), traduzindo assim a não linearidade, conforme demonstrado na **Figura 6** (Ferreira et al., 2007):

- a) Identificou-se um “ponto de inflexão A” correspondente a intensidade de exercício no qual a  $[\text{Deoxi-Hb}]$  começou a elevar-se sistematicamente frente aos seus valores prévios;
- b) A fase precedente ao “ponto de inflexão A” foi denominada de “fase 1”;
- c) Posteriormente, determinou-se o segundo ponto de inflexão da  $[\text{Deoxi-Hb}]$  (“ponto de inflexão B”), que delimitou o limite superior da “fase 2”;
- d) A variação de  $[\text{Deoxi-Hb}]$  em função da variação de carga foi denominada de “inclinação” (“I”);
- e) A fase posterior ao “ponto de inflexão B” foi denominada de “fase 3”;

- f) A diferença dos valores de [Deoxi-Hb] entre o “ponto de inflexão B” e aqueles registrados no pico do exercício foi denominada de “ $\Delta$ ”.



**Figura 6.** Gráfico representativo da relação entre [Deoxi-Hb] (% de variação) e carga (Watts) que demonstra o perfil sigmoideal de um indivíduo normal.

Legenda: A: carga no primeiro ponto de inflexão; I: inclinação da relação  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]/\Delta W$  (% de variação/Watts); B: carga no segundo ponto de inflexão; C: carga máxima;  $\Delta$ : variação da [Deoxi-Hb] do ponto de carga máxima (C) ao segundo ponto de inflexão (B); Fase 1: do início do exercício até o ponto A; Fase 2: entre os pontos A e B; Fase 3: entre os pontos B e C.

### 3.6 Análise estatística

O programa estatístico utilizado foi o SPSS® versão 13.0 (SPSS®, Chicago, IL, USA). Os dados foram apresentados em média e desvio padrão. Os testes de normalidade Shapiro-Wilk e Kolmogorov-Smirnov foram realizados para verificar a distribuição das

amostras. Para contrastar os resultados entre os indivíduos com IC e os controles, foi utilizado o Teste *t* não pareado ou o Teste *Mann-Whitney* quando apropriado. A correlação de *Pearson* foi utilizada para verificar o nível de associação entre as variáveis contínuas. O nível de significância estatística foi estabelecido em  $P < 0,05$  para todos os testes.

## 4. RESULTADOS

---

#### 4.1 Características demográficas e antropométricas

Não houve diferenças significativas nos atributos antropométricos entre pacientes com IC versus controle (**Tabela 2**). A principal etiologia da IC foi miocardiopatia não isquêmica e todos os pacientes apresentavam disfunção ventricular esquerda grave em repouso.

#### 4.2 Teste de exercício cardiopulmonar

A carga máxima (ponto C) e o  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$  foram acentuadamente reduzidos nos pacientes com IC ( $P < 0,005$ ), sendo que três pacientes foram classificados como classe A de Weber e 7 pacientes em classe C (**Tabela 1, 3 e 4**).

A relação  $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$  foi moderadamente reduzida nos pacientes com IC em relação aos controles ( $P < 0,05$ ). O  $VE/\dot{V}CO_2$  foi estatisticamente maior nos pacientes com IC em relação aos controles ( $P < 0,05$ ) e houve tendência de menor  $P_{\text{ef}}CO_2$  nos pacientes com IC (**Tabela 3**).

Tabela 2. Características demográficas e antropométricas dos controles saudáveis e dos pacientes com insuficiência cardíaca (IC).

Variáveis	Controle (n=10)	IC (n=10)
<b>Demográficas/antropométricas</b>		
Idade, anos	61,5 ± 9,3	52,1 ± 11,7
Peso, kg	76,5 ± 9,1	72,0 ± 16,4
Altura, cm	168,7 ± 5,3	166,7 ± 8,6
IMC, kg/m <sup>2</sup>	27,0 ± 3,0	25,8 ± 4,9
Superfície corporal, m <sup>2</sup>	1,86 ± 0,1	1,79 ± 0,2
<b>Ecocardiograma</b>		
FE ventrículo esquerdo, %	59,7 ± 18,7	29,1 ± 4,9 **
<b>Medicamentos</b>		
Diuréticos de alça/tiazídicos	-	7
Espironolactona	-	4
Digitálicos	-	5
Carvedilol	-	10
IECA/BRA	-	10

Legenda: Valores expressos em média ± DP, exceto medicamentos (frequência). IC: insuficiência cardíaca; IMC: índice de massa corpórea; FE: fração de ejeção; IECA: inibidor da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueador do receptor de angiotensina. \* P<0,05 (teste t não pareado), \*\* P<0,005 (teste t não pareado).



Tabela 3. Variáveis do teste cardiopulmonar de exercício incremental dos controles saudáveis e dos pacientes com insuficiência cardíaca (IC).

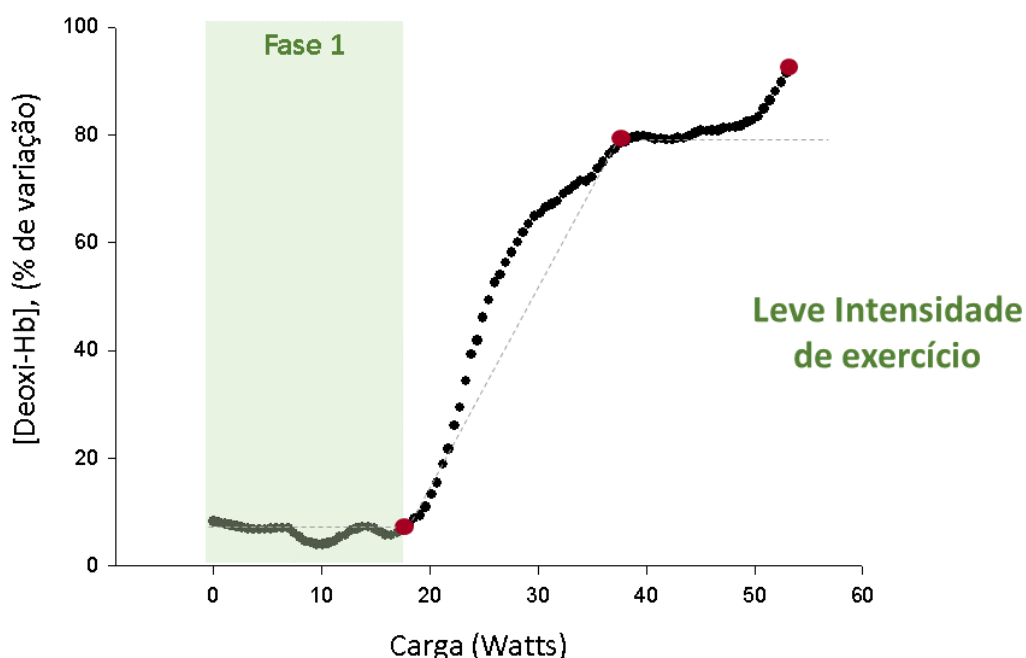
Variáveis	Controle (n=10)	IC (n=10)
<b>Pico Exercício Incremental</b>		
$\dot{V}O_2$ , mL/min	1758 ± 313	1134 ± 416 **
$\dot{V}O_2$ , mL/min/Kg	23,1 ± 3,8	15,4 ± 4,9 **
$\Delta\dot{V}O_2$ , mL/min	1269 ± 278	679 ± 385 **
$\Delta\dot{V}O_2$ , mL/min/Kg	16,6 ± 3,3	9,6 ± 5,2 **
$\dot{V}O_{2LA}$ , mL/min	746 ± 120	634 ± 153
$\dot{V}O_{2LA}$ , mL/min/Kg	10,0 ± 2,0	9,2 ± 2,7
$\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$ , mL/min/W	10,5 ± 0,8	8,8 ± 1,7 *
$\dot{V}CO_2$ , mL/min	2112 ± 315	1162 ± 426 **
R	1,21 ± 0,09	1,04 ± 0,16 *
$\dot{V}E/\dot{V}O_2$	41,4 ± 6,0	48,3 ± 13,1
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	34,3 ± 5,4	47,6 ± 13,5 *
$P_{EF}O_2$ , mmHg	103,1 ± 4,3	106,9 ± 8,1
$P_{EF}CO_2$ , mmHg	35,0 ± 5,2	27,1 ± 10,5
FC, bpm	140 ± 26	131 ± 15

Legenda: Valores expressos em média ± DP. IC:insuficiência cardíaca;  $\dot{V}O_2$ :captação pulmonar de oxigênio;  $\dot{V}O_{2LA}$ :captação pulmonar de oxigênio no limiar de lactato; W:carga (watts);  $\dot{V}CO_2$ :Produção de CO<sub>2</sub>; R:taxa de trocas gasosas;  $\dot{V}E/\dot{V}O_2$ :equivalente ventilatório para O<sub>2</sub>;  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ :equivalente ventilatório para CO<sub>2</sub>;  $P_{EF}O_2$ :pressão expiratória final de O<sub>2</sub>;  $P_{EF}CO_2$ :pressão expiratória final de CO<sub>2</sub>; FC:frequência cardíaca.  
 \* P<0,05 (teste t não pareado), \*\* P<0,005 (teste t não pareado).

### 4.3 Cinética da oxigenação muscular periférica e estimativa da oferta microvascular de O<sub>2</sub>

#### 4.3.1 Leve intensidade de exercício – Fase 1

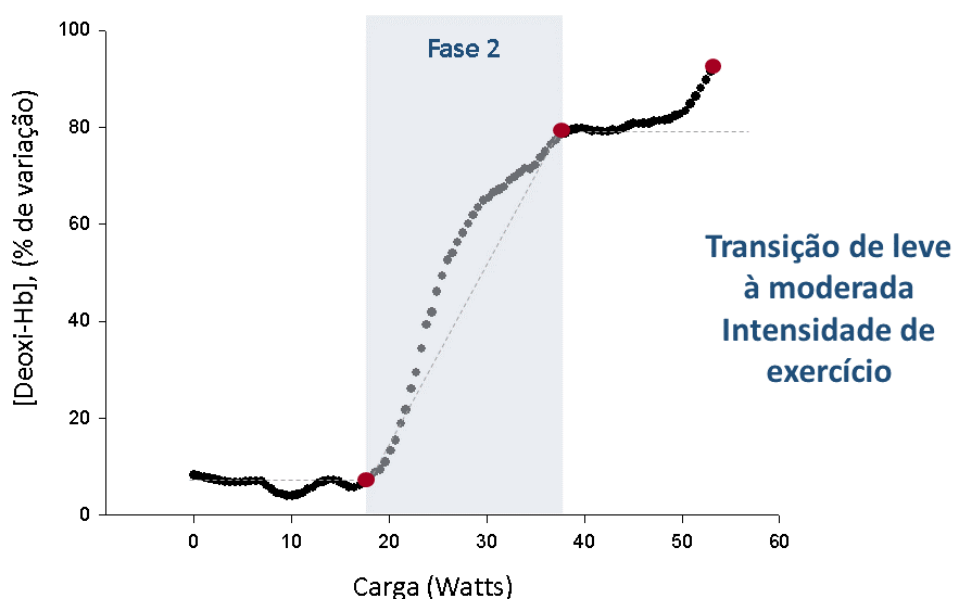
Com relação à oxigenação muscular periférica, a resposta da  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  na fase 1 apresentou região de platô no qual o sinal manteve-se estável, com similar valor de carga no ponto de inflexão A nos pacientes com IC quando comparado aos controles. **Tabela 4** e **Figuras 7 e 10**.



**Figura 7.** Gráfico representativo da relação entre a variação da  $[\text{Deoxi-Hb}]$  (% de variação) e a carga (Watts) de um paciente com IC durante a Fase 1 – leve intensidade de exercício.

#### 4.3.2 Transição de leve à moderada intensidade de exercício – Fase 2

Na fase 2 (entre os pontos A e B), houve aumento mais acentuado da  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  nos pacientes com IC, i.e., maior inclinação (desvio à esquerda) da relação  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]/\Delta W$  ( $P < 0,05$ ) comparado aos controles, conforme demonstrado na **tabela 4** e **figuras 8, 10 e 12 painel A**.

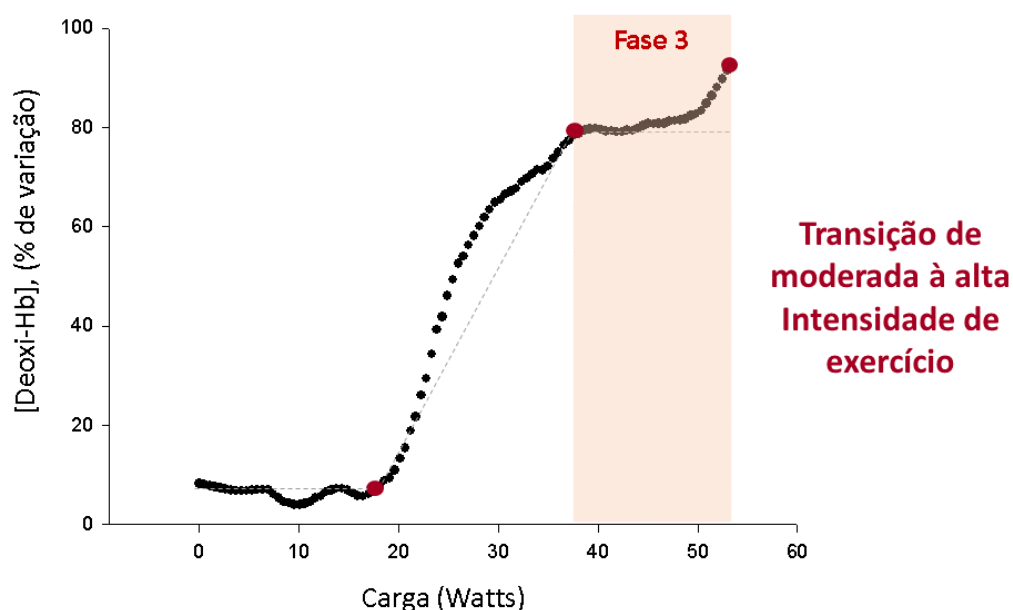


**Figura 8.** Gráfico representativo da relação entre a variação da [Deoxi-Hb] (% de variação) e a carga (Watts) de um paciente com IC durante a Fase 2 – Transição de leve à moderada intensidade de exercício.

Houve correlação negativa entre inclinação e ponto C (carga máxima) apenas nos pacientes com IC ( $R = -0,732$ ;  $P = 0,016$ ), ou seja, pacientes que apresentaram maior inclinação tiveram menor capacidade máxima de exercício (**figura 11**).

#### 4.3.3 Transição de moderada à alta intensidade de exercício – Fase 3

Na transição de moderada à alta intensidade de exercício (fase 3 - após o ponto B) houve rápido platô seguido de variação positiva ( $\Delta$  positiva), ou seja, novo incremento da  $\Delta$ [Deoxi-Hb] nos pacientes com IC, resposta oposta à encontrada nos indivíduos controles ( $\Delta$  negativo) ( $P < 0,005$ ), conforme pode ser observado na **tabela 4** e nas **figuras 9, 10 e 12 painel B**).

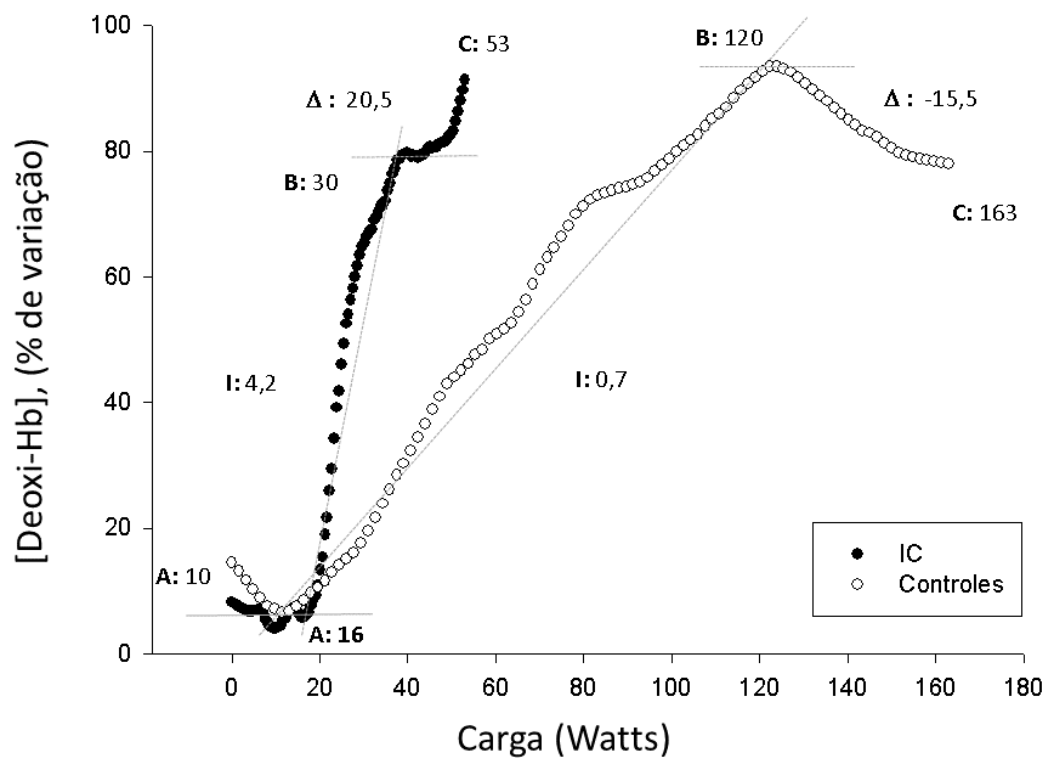


**Figura 9.** Gráfico representativo da relação entre a variação da [Deoxi-Hb] (% de variação) e a carga (Watts) de um paciente com IC durante a Fase 3 – Transição de moderada à alta intensidade de exercício.

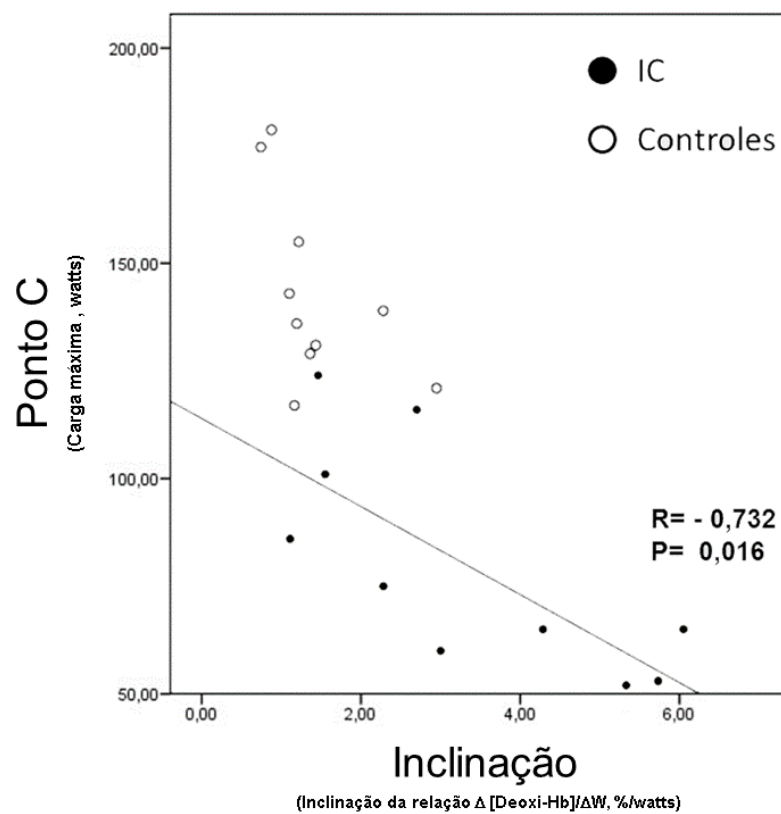
Tabela 4. Características da relação entre variação da [Deoxi-Hb] e variação da carga dos controles saudáveis e pacientes com Insuficiência Cardíaca (IC).

Variáveis	Controle (n=10)	IC (n=10)
Ponto A, W	19 ± 14	18 ± 11
Ponto B, W	111 ± 32	53 ± 19 **
Inclinação, %/W	1,0 ± 0,3	2,2 ± 1,3 **
Ponto C, W	141 ± 28	80 ± 26 **
$\Delta$ , %	-0,5 ± 18,9	20,3 ± 12,9 **

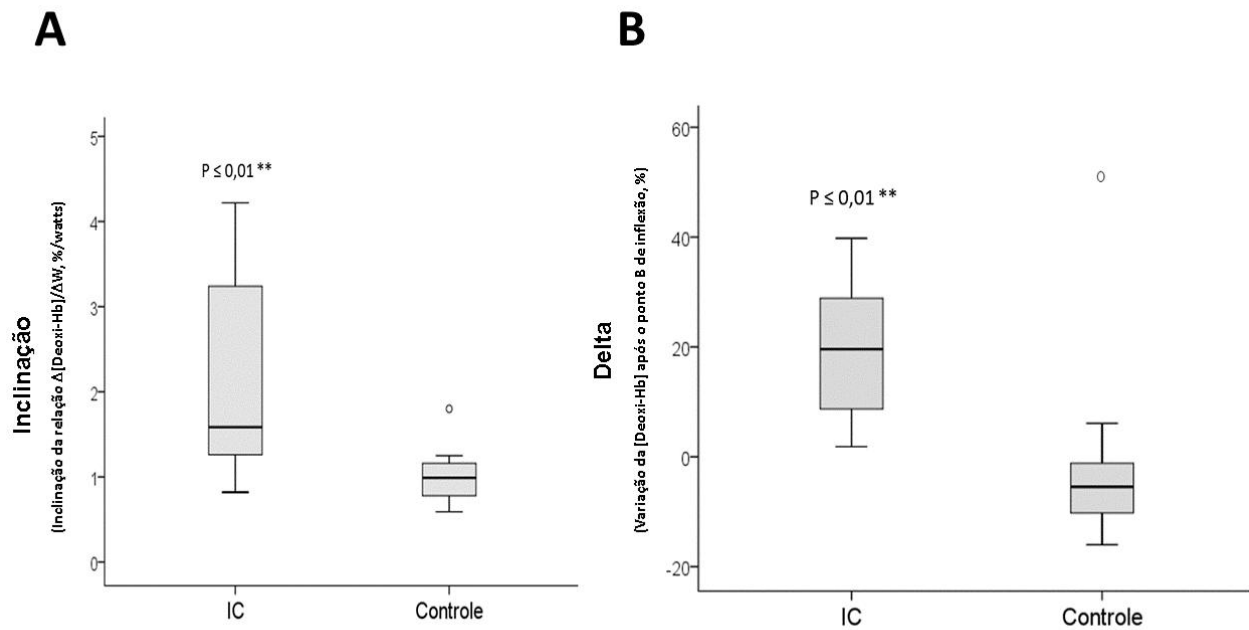
Legenda: A: carga no primeiro ponto de inflexão; B: carga no segundo ponto de inflexão; C: carga máxima; I: inclinação da relação  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]/\Delta W$ ;  $\Delta$ : variação da [Deoxi-Hb] do ponto de carga máxima (C) ao segundo ponto de inflexão (B). \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$  (Teste t não pareado).



**Figura 10.** Gráfico representativo da relação entre a variação da [Deoxi-Hb] (%) e a carga (Watts) que demonstra o perfil sigmoidal de um indivíduo saudável (círculos brancos) e um paciente com insuficiência cardíaca (IC) (círculos pretos). Note que, para um determinado intervalo de variação de carga (e.g., 20-45 W), o paciente com IC teve maior incremento de [Deoxi-Hb]. Adicionalmente, enquanto a [Deoxi-Hb] diminui no controle após o ponto de inflexão B, a mesma aumentou no paciente.



**Figura 11.** Demonstração gráfica da relação entre carga máxima (ponto C) e inclinação da relação  $\Delta$ [Deoxi-Hb]/ $\Delta$ W (I) da fase 2 em controles saudáveis (círculo aberto) e pacientes com Insuficiência Cardíaca (círculo fechado), note que, existe correlação negativa entre inclinação e carga máxima (ponto C) em pacientes com Insuficiência cardíaca ( $R = -0,732$ ).



**Figura 12.** *Painel A:* Análise comparativa da inclinação da relação  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]/\Delta W$  (I) de indivíduos saudáveis e pacientes com insuficiência cardíaca (IC). *Painel B:* Análise comparativa da variação (“ $\Delta$ ”) da  $[\text{Deoxi-Hb}]$  após o ponto B de inflexão de indivíduos saudáveis e pacientes com Insuficiência Cardíaca. Legenda: Inclinação: inclinação da relação  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]/\Delta W$  entre os pontos A e B de inflexão. \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ .

## 5. DISCUSSÃO

---



Este parece ser o primeiro estudo, do nosso conhecimento, a demonstrar que há pronunciada inadequação na dinâmica da relação oferta-utilização de  $O_2$  muscular em exercício incremental em pacientes com IC sob tratamento clínico otimizado. Além disso, este estudo prospectivo estabeleceu abordagem simplificada para desvendar anormalidades na oferta de  $O_2$  muscular periférica (i.e. menor, fluxo sanguíneo ( $\dot{Q}_m$ ) em pacientes não hipoxêmicos) como indicado pelas mudanças na  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  baseadas na NIRS.

Os parâmetros de maior potencial de aplicação prática parecem ser: a) inclinação da relação  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]/\Delta W$  (l) durante a “fase 2” e b) amplitude da  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  na “fase 3” (“ $\Delta$ ”) (**Figuras 10 e 12**). Nossos resultados indicam que, comparado aos controles, pacientes apresentaram pronunciado incremento na  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  no exercício moderado como função da taxa de trabalho associado com falta de estabilidade na  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  (houve rápido platô seguido de variação positiva) nas fases finais do exercício (**figuras 10 e 12 painel B**).

Nós interpretamos estes resultados como evidência de maior e mais rápida extração de  $O_2$  para compensar a piora do fluxo convectivo e difusivo de  $O_2$  para a mitocôndria (Ferreira et al., 2007; Poole et al., 2012; Poole et al., 2017).

Esta abordagem pode ser útil para avaliar os efeitos farmacológicos e não farmacológicos com objetivo de melhorar a hemodinâmica microvascular intramuscular nesta população de pacientes.

Diversos aspectos tornam de fácil utilização a abordagem proposta: a) a detecção dos pontos de inflexão prescindiu o uso de funções matemáticas complexas e de difícil interpretação (e.g., sigmóides); b) os valores de  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  foram expressos em função da  $\Delta$  carga e não do  $\dot{V}O_2$ ; logo, desde que o protocolo em rampa seja aplicado e, portanto, a linearidade do  $\dot{V}O_2$  seja assumida, não se torna necessário (ainda que recomendável) a mensuração metabólica/ventilatória (TCPE) e, particularmente em relação a “l”, c) não é necessário esforço máximo ( $\dot{V}O_{2\text{máx}}$ ) do paciente, já que a análise se faz dinamicamente durante a fase incremental.

No presente estudo, utilizamos um sistema de NIRS estacionário. Entretanto, existem disponíveis comercialmente diversos sistemas portáteis, de custo mais acessível e fácil manuseio dos dados (inclusive com cálculo de inclinações no próprio software) (Ferrari et al., 2011; Jones et al., 2013; Yao et al., 2014).

De um ponto de vista mecanístico, tem sido amplamente estabelecido que os fatores chave para modulação da relação oferta-consumo de  $O_2$  no músculo apendicular contraindo incluem: a) o efeito “bomba” muscular; b) vasodilatação local; c) Tônus simpático e parassimpático; d) padrão diferencial de recrutamento de fibras musculares (Ferreira et al., 2007; Boone et al., 2009; Poole et al., 2012; Hirai et al., 2014; Poole et al., 2017).

Baseado nestas premissas, nós interpretamos que o padrão de deoxigenação muscular ( $[Deoxi-Hb]$ ) em forma de “S” retratado na **figura 2** como indicando:

a) fase inicial – leve intensidade de exercício (fase “1”), no qual ocorre um proporcional aumento na oferta e consumo de  $O_2$  ( $\dot{V}O_2$ ), conduziu a uma extração estável de  $O_2$  ( $\sim[Deoxi-Hb]$ ),

b) fase subsequente - Transição de leve à moderada intensidade de exercício (fase “2”) no qual o déficit na oferta de  $O_2$  relativo ao rápido aumento no  $\dot{V}O_2$  produziu acentuado aumento na extração de  $O_2$ ;

c) fase final - Transição de moderada à alta intensidade de exercício (“3”) no qual a oferta e requerimento de  $O_2$  foram mais uma vez equiparados conduzindo a uma taxa de extração de  $O_2$  estável (ou mesmo diminuindo se a oferta de  $O_2$  se torna excessiva relativo a necessidade de  $O_2$  instantânea) (Ferreira et al., 2007, Boone et al., 2009).

Este modelo é consistente com afirmação prévia feita por Spencer et al (2012), este encontrou que o perfil de resposta da  $\Delta[Deoxi-Hb]$  durante exercício incremental do tipo rampa em homens jovens e saudáveis consistiu de três fases distintas, todavia, o perfil sigmoidal de resposta não foi encontrado em todos os sujeitos, as últimas duas fases eram aproximadamente lineares, (i.e., fases “2” e “3” descritos aqui na **Figura 6**), deste modo, o autor afirma que para estes pacientes a dupla regressão linear pode ser mais adequada.

Segundo Sheriff et al. (2001), Shiotani et al. (2002), Tschakovsky et al. (2004a), Tschakovsky et al. (2004b) e Lutjemeier et al. (2005), a bomba muscular desencadeia, de imediato, aumento no  $\dot{Q}_m$ , induzindo aumento do estresse na parede endotelial e consequentemente aumento na produção de óxido nítrico (NO). Dessa forma, o NO age amplificando e reforçando a influência da bomba muscular no aumento do  $\dot{Q}_m$  na fase inicial do exercício.

Outro fator para o aumento do  $\dot{Q}_m$  na fase inicial do exercício é a rápida vasodilatação decorrente de breves períodos de compressão mecânica durante a contração muscular, que resulta em elevada pressão extravascular com subsequente deformação no vaso,

assim ativa a produção de substâncias vasoativas vindas do endotélio (Tschakovsky et al., 2004a; Tschakovsky et al., 2004b; Clifford et al., 2006).

Estes dois mecanismos são responsáveis pelo aumento proporcional da relação entre  $\dot{Q}_m$  e  $\dot{V}O_2$  que conduz a uma extração estável de  $O_2$  ( $\sim$ [Deoxi-Hb]) durante a fase inicial do exercício incremental.

O efeito da “bomba” muscular se torna progressivamente menos importante na transição do exercício leve ao moderado e intenso. Adicionalmente, o lento ajuste do  $\dot{Q}_m$  com relação à demanda metabólica muscular, acumula hemácias e produtos do metabolismo (decorrente do desequilíbrio na produção e remoção), o que promove feedback aos mecanismos vasoregulatórios, e lentifica a cinética do  $\dot{Q}_m$  (Lutjemeier et al., 2005; MacPhee et al., 2005; Saunders et al., 2005).

Outro aspecto a ser considerado é a mudança no equilíbrio simpático-parassimpático: ocorre a retirada parassimpática (leve intensidade de exercício), seguido de atraso até que ocorra aumento na atividade simpática (aproximadamente 50%  $\dot{V}O_{2\text{pico}}$ ) à medida que se progride o exercício, lentificando, portanto o efeito das respostas cardiovasculares centrais (Ferreira et al., 2007; Boone et al., 2009).

Associado aos efeitos anteriores, a vasoconstrição  $\alpha$ -adrenérgica irá prevenir o rápido aumento do diâmetro das artérias e, conseqüentemente, lentificar a cinética do  $\dot{Q}_m$  na transição do exercício leve para o moderado (Tschakovsky et al., 2003; Ferreira et al., 2007; Boone et al., 2009).

Em nosso estudo verificamos que a relação  $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$  foi significativamente reduzida nos pacientes com IC quando comparado aos controles, bem como o ponto de inflexão B, o que também foi observado por outros autores. Entretanto, o aumento na resposta da  $\Delta$ [Deoxi-Hb] gerou taxa de inclinação maior nos pacientes com IC do que nos controles, o que refletiu em maior taxa de extração ao mesmo nível de trabalho (Boone et al., 2009; Sperandio et al., 2009).

Em condições patológicas (como IC) o equilíbrio entre  $\dot{Q}_m$  e  $\dot{V}O_2$  pode estar alterado, levando à diminuição na capacidade de exercício e na habilidade de ajuste agudo ao exercício, o que sugere conseqüentemente que a redução do suprimento periférico de  $O_2$  é, provavelmente, o maior determinante da intolerância ao exercício em pacientes com

disfunção cardiocirculatória (Belardinelli et al., 1997; Diederich et al., 2002; Bauer et al., 2007; Ferreira et al., 2007; Boone et al., 2009; Poole et al., 2012; Poole et al., 2017).

Poole et al. (2000) e Ferreira et al. (2006) afirmam que a interação  $\dot{Q}_m$  e  $\dot{V}O_2$  em repouso está relacionada com a capacidade oxidativa, e quanto maior esta relação mais lenta será a cinética da  $C(a-v)O_2$  (desvio à direita), portanto maior capacidade oxidativa. Por outro lado, o inverso também é verdadeiro, quanto menor for a relação  $\dot{Q}_m$  e  $\dot{V}O_2$ , mais acelerado será o incremento da  $C(a-v)O_2$  (desvio à esquerda), com consequente menor capacidade oxidativa.

Em exercício de carga constante, os idosos e pacientes com doenças crônicas como a IC e diabetes, apresentam acelerada desoxigenação microvascular muscular, como consequência cinética do  $\dot{Q}_m$  consistentemente mais lenta que a cinética do  $\dot{V}O_2$ . Portanto, perturbações nas funções microvasculares irão causar desvio à esquerda da relação  $C(a-v)O_2 / \dot{V}O_2$  (DeLorey et al., 2004; Bauer et al., 2007; Ferreira et al., 2007; Padilla et al., 2007; Boone et al., 2009; Sperandio et al., 2009; Sperandio et al., 2012).

Em contrapartida, durante exercício incremental do tipo rampa o estado de aptidão aeróbica tem impacto favorável no equilíbrio dinâmico entre suprimento e demanda de  $O_2$  e consequentemente no padrão da  $\Delta[\text{Deoxy-Hb}]$  (Ferreira et al., 2007; Boone et al., 2009).

Mudanças no recrutamento de fibras musculares, como consequência do aumento da carga de trabalho, podem contribuir para o efeito de lentificação no  $\dot{Q}_m$  relativo ao  $\dot{V}O_2$ . Em ratos tem sido demonstrado que a relação entre oferta e extração de  $O_2$  é dependente do tipo de fibra, assim fibras musculares de contração rápida são caracterizadas por grande fração de extração de  $O_2$  quando comparadas às similares de contração lenta (Behnke et al., 2003; McDonough et al., 2005; Boone et al., 2009).

A relação  $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$  é considerada uma reflexão da “eficiência muscular”. Durante o exercício em rampa, Boone et al. (2010) demonstraram que  $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$  abaixo do limiar de lactato (GET) é influenciada pelo estado aeróbico e/ou estado de treinamento, o mesmo autor em 2008 observou em um estudo realizado com ciclistas e estudantes fisicamente ativos, que os ciclistas apresentam maior  $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$  abaixo do GET, sugerindo que maior capacidade aeróbica e/ou maior estado de treinamento está associado com menor eficiência mecânica muscular, este achado não era esperado. É possível que a diferença

na  $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$  em sujeitos com diferentes capacidades aeróbicas pode estar relacionada com o fenômeno do “overshoot” do  $\dot{V}O_2$ .

Os possíveis mecanismos propostos sugerem que o “overshoot” do  $\dot{V}O_2$  foi disparado por redução temporária na eficiência muscular mecânica devido ao “supra-recrutamento” de fibras musculares na transição para o exercício moderado em sujeitos treinados (Boone et al., 2008, 2010).

Em pacientes com IC, a relação entre  $\dot{V}O_2$  e  $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$  também tem sido observada, e a menor  $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$  tem sido relacionada por diferentes autores por aumentar a contribuição do metabolismo anaeróbico, em detrimento das limitações patológicas do metabolismo aeróbico (Boone et al., 2008, 2010).

O estudo realizado por Boone et al. (2010) além de reforçar a ideia de que o estado aeróbico e/ou estado de treinamento têm influência na  $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$  abaixo do GET durante o exercício incremental do tipo rampa, também demonstrou maior  $\Delta iEMG/\Delta W$  (variação da eletromiografia integrada pela variação da carga). Em contrapartida, durante o exercício do tipo degrau, não foi observado diferença na  $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$  entre os dois grupos, assim como na  $\Delta iEMG/\Delta W$ .

Essas observações estão de acordo com a hipótese de que o efeito da capacidade aeróbica e/ou estado de treinamento na  $\Delta\dot{V}O_2/\Delta W$  durante o exercício com rampa está, em última parte, relacionada ao recrutamento de fibras musculares e que este fenômeno é específico de condições de estado não estável (Boone et al., 2010).

Tem sido demonstrado que a intensidade do exercício exerce profunda influência sobre  $\dot{Q}_m$ . De particular interesse, os achados demonstram que ambos, tipo de fibra muscular e capacidade oxidativa, influenciam fortemente o padrão de distribuição de  $\dot{Q}_m$  (Armstrong, Laughlin, 1983; Poole et al., 2000; McDonough et al., 2005).

Algumas das razões para que as fibras de contração lenta apresentem oferta de  $O_2$  mais favorável foram demonstradas isolando arteríolas de primeira ordem das fibras de contração lenta, dessa forma verificou-se grande expressão do RNAm de óxido nítrico sintase endotelial (eNOS), bem como grande sensibilidade e responsividade máxima destas fibras à acetilcolina dependente do endotélio, quando comparado aos agentes com

fibras similares de contração rápida (Wunsch et al., 2000; Woodman et al., 2001; Behnke et al., 2003).

Isto sugere que a resposta ao estímulo e ao aumento das forças de cisalhamento (devido ao aumento do  $\dot{Q}_m$  via bomba muscular), faça com que as arteríolas dos músculos compostos por fibras do tipo I tenham aumento na habilidade de vasodilatar (resultando em rápido aumento no  $\dot{Q}_m$ ) comparado às arteríolas de músculos compostos por fibras do tipo II (Wunsch et al., 2000; Woodman et al., 2001; Behnke et al., 2003).

Laughlin et al. (1989) em estudo com suínos, demonstraram que em exercício submáximo a resposta do músculo composto por fibras de contração lenta produziu maior montante de adenosina (vasodilatador independente do endotélio) comparado com fibras de contração rápida.

Além disso, com a administração de deaminase adenosina a resposta hiperêmica ao exercício foi diminuída no músculo sóleo, mas não no grácil (contração rápida), sugerindo o papel da adenosina na resposta vasodilatadora no músculo com fibras de contração lenta (Behnke et al., 2003).

Os músculos com alta capacidade oxidativa em repouso tem maior vasodilatação dependente do endotélio e menor tônus vasoconstritor simpático, mas apresentam habilidade reduzida para modular a vasoconstrição simpática (“simpatólise”) durante a contração muscular. Como consequência funcional há maior  $\dot{Q}_m$  em músculos de contração lenta, tanto no repouso como no exercício (Ferreira et al., 2006).

Ferreira et al. (2006) examinaram a relação entre  $\dot{Q}_m$  e  $C(a-v)O_2$  para  $\dot{V}O_{2m}$  em uma ampla faixa de tipos de fibras e capacidades oxidativas em músculos de ratos. O principal achado foi que a inclinação entre  $\dot{Q}_m$  e  $\dot{V}O_{2m}$  era similar entre músculos com fibras de contração lenta (sóleo) e contração rápida (gastrocnêmio misto e gastrocnêmio branco), no entanto o intercepto desta relação foi maior para músculos de contração lenta comparado aos de contração rápida. A consequência foi um perfil hiperbólico da relação  $C(a-v)O_2$  e  $\dot{V}O_{2m}$  com maior extração de  $O_2$  para fibras de contração rápida à menores taxas metabólicas (repouso ou baixa intensidade).

Portanto, não está claro se o mecanismo relacionado ao tipo de fibra muscular ou à capacidade oxidativa (ou ainda se existe alguma sinergia entre os dois) é o determinante primário das diferenças entre o intercepto da relação  $\dot{Q}_m$  e  $\dot{V}O_{2m}$ . O mecanismo, de qualquer

forma, pode estar associado com o aumento do recrutamento muscular que eleva o  $\dot{Q}_m$  e assim acompanha o aumento do metabolismo (Ferreira et al., 2006).

Segundo McDonough et al. (2005) os músculos das pernas são constituídos de um complexo mosaico de tipos de fibras I e II, portanto, a relação oferta-consumo de  $O_2$  diferem entre diferentes tipos de fibra muscular. Isto é importante, pois esta relação determina a pressão microvascular de  $O_2$  ( $P_{mvO_2}$ ), no qual facilita o fluxo de  $O_2$  do sangue para os tecidos e impacta fortemente na regulação metabólica celular.

Durante o repouso, nos estímulos elétricos de baixa ou alta intensidades a  $P_{mvO_2}$  foi significativamente menor em ambos os músculos de contração rápida (gastrocnêmio misto e gastrocnêmio branco) comparado com o músculo de contração lenta (sóleo), neste caso os músculos de contração rápida demonstram maior extração fracional de  $O_2$ , um artifício que necessita de pronunciado aumento no índice de difusão de  $O_2$  muscular ( $D_{O_{2m}}$ ), além disso, o aumento da contribuição de recursos não aeróbicos (glicólise e hidrólise da fosfocreatina) (McDonough et al., 2005).

Estes achados sugerem que as fibras de contração lenta quando comparadas às de contração rápida estão mais preparadas para manter o diferencial de pressão devido à maior  $P_{mvO_2}$  (e conseqüentemente o drive de pressão para dentro dos miócitos) e adaptação (fazer ajustes no metabolismo oxidativo) para transição metabólica, de uma maneira que minimize a dependência de recursos energéticos não aeróbicos, conseqüentemente a redução no estado de energia celular (McDonough et al., 2005).

Este mesmo autor ainda demonstrou que quanto maior for a intensidade da contração muscular menor será a  $P_{mvO_2}$  em fibras de contração rápida (gastrocnêmio misto e gastrocnêmio branco), mas não em músculos com fibras de contração lenta (sóleo).

Nesse contexto, parece que os músculos com fibras de contração lenta apresentam uma habilidade de ajuste ao aumento da demanda energética com baixo (do repouso à baixa intensidade) ou nenhum aumento (de baixa à alta intensidade) na extração fracional de  $O_2$ .

Diederich et al. (2002) apoiam a hipótese de que a IC altera a relação dinâmica entre  $\dot{Q}_m$  e  $\dot{V}O_{2m}$  (determinada pela mensuração da  $P_{mvO_2}$ ) sobre a transição repouso – contração muscular, de maneira que é dependente da gravidade da disfunção ventricular esquerda.



Este estudo evidenciou que em ratos com IC moderada a atividade enzimática oxidativa estava inalterada e consequentemente esperava-se que a cinética do  $\dot{V}O_{2m}$  fosse normal, todavia eles apresentaram uma piora no fluxo sanguíneo capilar muscular que gerou uma lentificação da cinética do  $\dot{Q}_m$  com significativa queda da  $P_{mvO_2}$  no início das contrações seguido por um “undershoot” da  $P_{mvO_2}$  no estado estável, assim caracterizando a lentificação do  $\dot{Q}_m$  em relação ao  $\dot{V}O_{2m}$  (Diederich et al., 2002).

Já em ratos com IC grave, ocorreu substancial diminuição na capacidade oxidativa muscular e a lentificação da cinética da  $P_{mvO_2}$  encontrada neste grupo pode ser explicada pela lentificação da cinética do  $\dot{V}O_{2m}$  em combinação com a lentificação da cinética do  $\dot{Q}_m$  (Diederich et al., 2002).

Nesse contexto, na fase 2, uma maior inclinação da relação  $\Delta[\text{Deoxy-Hb}]/\Delta W$  em pacientes com IC quando comparado aos controles é fortemente sugestivo de piora da relação oferta-utilização de  $O_2$ . O aumento da extração de  $O_2$  em pacientes pode ter sido influenciado também por lactoacidose-induzida por desvio à direita na curva de dissociação da oxihemoglobina (efeito Bohr) e/ou maior recrutamento de fibras do tipo II (dispendiosas de  $O_2$ ).

Em nosso estudo observamos nos pacientes com IC, variação positiva no “ $\Delta$ ” após o ponto de inflexão B, que corresponde ao desequilíbrio entre a cinética do  $\dot{Q}_m$  e  $\dot{V}O_2$  decorrente de um possível “suprarecrutamento” de fibras do tipo II.

Nesta fase, encontramos na maioria dos controles a estabilização do sinal, formando região de platô que corresponde ao equilíbrio entre a cinética do  $\dot{Q}_m$  e  $\dot{V}O_2$ , ou ainda variação negativa, como descrito por Ferreira et al. (2007), que corresponde à região onde a relação das cinéticas de  $\dot{Q}_m$  e  $\dot{V}O_2$  são quasi-lineares.

O estudo publicado por Burnley et al. (2002), que realizou 2 exercícios de alta intensidade por 6 minutos e intercalado com recuperação de 12 minutos, demonstrou que o aumento na amplitude primária do  $\dot{V}O_2$ , observada no segundo exercício em bicicleta de alta intensidade, estava acompanhada por um aumento na iEMG nos primeiros 2 minutos, consistente com a hipótese de que a elevação do componente primário do  $\dot{V}O_2$  durante o segundo exercício intenso é resultado do aumento do recrutamento de unidades motoras no início do exercício intenso.



Alguns experimentos em humanos têm mostrado que a fração de fibras do tipo II correlaciona-se com a magnitude do componente lento do  $\dot{V}O_2$  bem como todo o processo de eficiência muscular e a análise do padrão de depleção do glicogênio têm demonstrado que os tipos de fibras musculares I e II estão ativas no exercício intenso, resultando no componente lento do  $\dot{V}O_2$  (Krustrup et al., 2004).

O recrutamento adicional de fibras também tem sido proposto por contribuir com o componente lento do  $\dot{V}O_2$  devido ao requerimento de  $O_2$  ao processo de recuperação em fibras ativadas previamente e com um custo de  $O_2$  elevado por unidade de trabalho em unidades motoras contendo fibras fatigadas (Krustrup et al., 2004).

Krustrup et al. (2004) avaliaram o recrutamento de fibras musculares e determinaram mudanças metabólicas (creatino fosfato e padrões de depleção do glicogênio) em fibra muscular durante o exercício submáximo dinâmico em 2 intensidades. A determinação da fosfocreatina de uma única fibra demonstrou que fibras adicionais do tipo I e II são recrutadas de 3 a 6 minutos do exercício intenso e submáximo em associação com um significativo componente lento do  $\dot{V}O_2$ .

Adicionalmente, os padrões de depleção do glicogênio confirmam que ambos os tipos de fibras estão ativos durante o exercício intenso, ao passo que somente as fibras do tipo I são recrutadas em moderada intensidade e nenhum componente lento do  $\dot{V}O_2$  está presente. A ventilação, frequência cardíaca e temperatura muscular também aumentam de 3 a 6 minutos do exercício intenso, mas mudanças similares são observadas de 3 a 20 minutos do exercício moderado sem alterar a utilização do  $O_2$  (Krustrup et al., 2004).

Um outro mecanismo tem sido proposto para induzir aumento sigmoidal na resposta da  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  como função da variação da taxa de trabalho, este mecanismo é denominado efeito Bohr, devido ao aparecimento da acidose láctica com aumento na carga de trabalho devido ao exercício incremental, este induz um desvio à direita na curva de dissociação da  $[\text{O}_2\text{-Hb+Mb}]$  com progressivo aumento na aceleração da  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  (Grassi et al., 2003; Boone et al., 2011).

Boone et al. (2011) examinaram como um exercício prévio pode influenciar no padrão de resposta sigmoidal da  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$ , neste estudo, no primeiro momento, foi realizado exercício incremental de rampa de alta intensidade (exercício de perna) e após um repouso de 6 minutos um novo exercício de rampa para verificar a influência do efeito

Bohr na resposta sigmoide da  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  do segundo exercício. Em outro episódio foi realizado o mesmo procedimento só que o primeiro teste foi feito em cicloergômetro de braço.

Quando o exercício do tipo rampa foi precedido pelo exercício de pernas, a  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  aumentou imediatamente no início do exercício enquanto que no exercício de braço o padrão sigmoide do segundo teste manteve-se inalterado (Boone et al., 2011).

Dessa forma, concluíram que os mecanismos relacionados com relativa hiperemia no início do exercício de rampa subsequente e/ou um recrutamento sequencial de tipos de fibras musculares com diferentes características são os responsáveis pela mudança no padrão sigmoide da  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  (Boone et al., 2011).

A observação de que o padrão sigmoide manteve-se inalterado quando o exercício foi precedido por exercícios de braços, indica que o efeito Bohr, provavelmente não é o mecanismo responsável por esta alteração (Boone et al., 2011).

Progressivo aumento da  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  no exercício tardio (fase “3”) em pacientes, mas não em controles, é outra evidência de piora na relação de oferta-utilização de  $\text{O}_2$  muscular em IC. De fato, há crescente evidência que apesar de um aumento progressivo na taxa de trabalho (e  $\dot{V}\text{O}_2$ ), o débito cardíaco pode estabilizar (ou mesmo diminuir) próximo ao pico do exercício nestes pacientes (Tanabe et al., 2002; McDonough et al., 2005; Rolim et al., 2006).

O desacoplamento entre perfusão microvascular-recrutamento de fibras musculares e supraexcitação simpática podem também favorecer piora do  $\dot{Q}$  próximo ao término do exercício (McDonough et al., 2005; Ferreira et al., 2006; Ferreira et al., 2007; Boone et al., 2009).

Além disso, fibras do tipo II (com menor razão  $\text{ATP}/\text{O}_2$ ) são majoritariamente recrutadas em maiores taxas de trabalho comparadas a menores taxas de trabalho que pode ter contribuído para relação oferta-utilização de  $\text{O}_2$  muscular na fase “3” (Krustrup et al., 2004; Boone et al., 2010).

A despeito da utilização de metodologia não rotineira na avaliação de fluxo sanguíneo periférico e de várias limitações do estudo, acreditamos que os nossos dados indicam que os pacientes com IC mesmo com tratamento clínico otimizado apresentaram evidências de desequilíbrio no acoplamento temporal entre oferta-utilização microvascular de  $\text{O}_2$  pela musculatura periférica no exercício incremental do tipo rampa.

## LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Em consequência da natureza transversal e não invasiva do presente estudo, há vários aspectos metodológicos e interpretativos a serem esclarecidos.

Algumas considerações devem ser feitas com relação ao uso da  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  mensurada pela *NIRS*. Assumimos que este sinal reflete a extração muscular de  $\text{O}_2$  [ $\text{C(a-v)O}_2$ ], assim como em outros estudos (Ferreira et al., 2005b; Bauer et al., 2007; Chiappa et al., 2008; Poole et al., 2008; Sperandio et al., 2009).

O sistema utilizado (*NIRO 200®*) não fornece os dados da  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  em valores absolutos, permitindo avaliar somente sua variação de resposta. Nós, como outros, assumimos que a mensuração da cinética da  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  em um único sítio refletiu a evolução temporal da fração de  $\text{O}_2$  muscular extraída após o início do exercício (Grassi et al., 2003; DeLorey et al., 2005; Ferreira et al., 2005a; Ferreira et al., 2005b; Sperandio et al., 2009).

Contudo, existe grande heterogeneidade na distribuição do  $\dot{Q}_m$  e  $\dot{V}\text{O}_{2m}$ , que pode ser mais relevante nos músculos mal perfundidos de pacientes com IC. Consequentemente é improvável que um único local de avaliação forneça descrição completa da gama de relacionamentos intramusculares individuais de oferta e utilização microvascular de  $\text{O}_2$  (Koga et al., 2007).

Embora existam controvérsias a respeito dos determinantes primários do sinal da *NIRS*, vários estudos têm usado  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  a partir de um único sítio no músculo quadríceps femoral, como aproximação da fração de  $\text{O}_2$  tecidual extraída, provendo extensa discussão sobre o assunto (Tran et al., 1999; DeLorey et al., 2003; Grassi et al., 2003; Ferreira et al., 2005a; Ferreira et al., 2005b; Lai et al., 2009).

Adicionalmente, os sinais da Hb e Mb não são diferenciados; apesar disso, como a Hb possui quatro vezes mais sítios de ligação com o oxigênio, isto não tem sido considerado crítico (Ferrari et al., 2004).

Outro ponto de preocupação é a potencial diferença entre as populações na contribuição relativa da Mb para o sinal da  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$ , o que poderia impactar na magnitude e na taxa de desoxigenação muscular (Mancini et al., 1994; Tran et al., 1999).

Lai et al. (2009), utilizando uma abordagem de biologia de sistemas, verificaram que a contribuição da Mb para todo o sinal da *NIRS* poderia ser maior durante a hipóxia comparado à normóxia.

Supondo que o músculo esquelético de pacientes com IC contrai sob condições mais hipóxicas em relação aos controles saudáveis, não descartaremos a hipótese de que a contribuição da Mb para a  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  tenha sido maior nos pacientes. No entanto, a Mb tem valores menores de  $P_{50}$  do que a Hb, efeito que tenderia a prolongar, e não acelerar, a taxa de desoxigenação muscular nos pacientes com IC (Lai et al., 2009).

Durante a fase de testes, utilizamos a bioimpedância elétrica transtorácica através do aparelho PhysioFlow® (Manatec Inc, France) a fim de monitorar a hemodinâmica de forma contínua durante o esforço, entretanto ao analisarmos o sinal obtido, verificamos diversos “ruídos” que inviabilizaram a utilização deste método em nosso estudo.

Há considerações clínicas que devem ser reforçadas para evitar extrapolação generalizada dos nossos resultados. Vários pesquisadores relataram que a probabilidade de distúrbios intramusculares graves está aumentada em pacientes no estágio final da doença cardíaca e também em ratos com IC grave (Diederich et al., 2002; Lanfranconi et al., 2006; Behnke et al., 2007; Jendzjowsky et al., 2007).

Considerando que os nossos pacientes eram apenas moderadamente comprometidos, é necessário testar os resultados do presente estudo em humanos com doença mais avançada. Contudo, nossos pacientes sedentários nunca haviam sido submetidos à reabilitação cardíaca, o que os predispõem à disfunção grave no metabolismo oxidativo muscular.

Finalmente, os pacientes realizaram um teste em cicloergômetro pois o sinal da *NIRS* deteriora rapidamente durante uma caminhada rápida; deste modo, nossa abordagem é improvável que seja viável para testes baseados em esteira.

## 6. CONCLUSÕES

---

Em conclusão, os resultados deste estudo que determinou o comportamento dinâmico da  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  por NIRS ( $\sim$  extração fracional de  $\text{O}_2$ ) no músculo vasto lateral durante exercício cicloergométrico incremental em rampa em pacientes com IC não treinados e indivíduos saudáveis; demonstraram que:

- a) Um padrão sigmóide de resposta da  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  foi menos frequentemente observado no grupo IC; com acréscimo da  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  nas fases tardias do exercício;
- b) Pacientes com IC apresentaram maiores variações de  $\Delta[\text{Deoxi-Hb}]$  para a carga imposta.
- c) Relação inversa entre a intensidade da deoxigenação muscular com a carga máxima atingida pelos pacientes, indicando que as alterações em nível muscular microvascular impactam na capacidade de exercício dos pacientes.

Tais dados, em associação com o decréscimo da eficiência aeróbia ( $\Delta\dot{V}\text{O}_2/\Delta W$ ), indicam substancial prejuízo na adequação oferta e utilização de  $\text{O}_2$  microvascular nos pacientes com IC.

Secundariamente:

- d) Desenvolvemos uma abordagem prática para interpretar o sinal da  $[\text{Deoxi-Hb}]$  pela NIRS durante um teste cicloergométrico incremental em rampa que é aplicável em pacientes com IC

## 7. IMPLICAÇÕES PRÁTICAS

---

Nossos resultados abrem a perspectiva da utilização da NIRS durante o teste cardiopulmonar de exercício incremental na determinação da presença e extensão dos déficits de oferta microvascular de  $O_2$  em pacientes com IC, assim como a possível quantificação dos efeitos benéficos de intervenção nesta população.

O exercício físico aplicado no processo de reabilitação cardíaca apresenta diversos efeitos benéficos, entre eles: melhora de parâmetros hemodinâmicos, redução da ativação autonômica e neuro-humoral, melhora da função endotelial, redução dos níveis plasmáticos de citocinas pró-inflamatórias, aumento do fluxo sanguíneo muscular, aumento da capacidade oxidativa muscular, redução do estresse oxidativo e melhora da utilização de oxigênio (Poole et al., 2012; Poole et al., 2017).

Descobertas recentes em relação aos tipos de exercícios físico incluem o treino intervalado de alta intensidade (alcança um maior aumento no  $\dot{V}O_{2pico}$ ), combinação de exercício aeróbico e de resistência (melhora o  $\dot{V}O_{2pico}$  e aumenta a massa muscular), exercício de pequena massa muscular (não sobrecarrega a função cardíaca) (Poole et al., 2017).

Em nossa opinião e de acordo com a literatura vigente, a combinação de exercício aeróbico (50 a 80% da  $FC_{máx}$  – moderada intensidade de exercício, frequência de 3 a 5 vezes por semana, por até 6 semanas), exercício aeróbico de endurance (80 a 100% da FC no limiar anaeróbico ou 10 a 20% do  $\dot{V}O_{2pico}$ ) e exercício resistido (fortalecimento muscular com intensidade de 40 a 60% de 1 resistência máxima) é a melhor abordagem para este perfil de pacientes.

Outra importante proposta terapêutica, bem descrita por Poole et al. (2017) e Sperandio et al. (2012), é a suplementação aguda ou crônica de nitrato (aumenta o fluxo sanguíneo muscular e a capacidade de exercício) e inibidores da fosfodiesterase 5 (aumentam oxigenação muscular, velocidade da cinética do  $\dot{V}O_2$  e a capacidade de exercício).

Entendemos que devido à complexa relação entre oferta e consumo de oxigênio, envolvendo aspectos centrais e periféricos, se faz necessário múltiplas abordagens terapêuticas conforme citadas acima, a fim de melhorar a capacidade de exercício e consequentemente a qualidade de vida destes pacientes.





## ANEXO 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



Universidade Federal de São Paulo  
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa  
Hospital São Paulo

São Paulo, 24 de agosto de 2007.  
CEP 0935/07

Ilmo(a). Sr(a).

Pesquisador(a) PRISCILA CRISTINA DE ABREU SPERANDIO

Co-Investigadores: Adriano Candido Barroco, Dirceu Rodrigues de Almeida (orientador)

Disciplina/Departamento: Cardiologia/Medicina da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Patrocinador: Recursos Próprios.

### PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: “Avaliação do comportamento da relação entre oferta e utilização muscular periférica de oxigênio na transição do exercício leve para o intenso em pacientes com insuficiência cardíaca”.

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: Intervenção diagnóstica.

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: Risco mínimo, desconforto leve, envolvendo coleta de sangue.

OBJETIVOS: Investigar a relação dinâmica entre a oferta e a utilização microvascular de O<sub>2</sub> na transição do exercício leve (sem carga) para o intenso em pacientes não treinados com insuficiência cardíaca (IC) classe funcional II e III comparado a um grupo controle de indivíduos saudáveis.

RESUMO: Serão selecionados 15 pacientes do sexo masculino, com idade entre 20 e 70 anos, portadores de IC sintomática com tratamento contemporâneo otimizado, triados no ambulatório de Miocardiopatia da Disciplina de Cardiologia da UNIFESP e 15 controles saudáveis pareados por idade e gênero. Os indivíduos serão submetidos aos seguintes procedimentos: Avaliação clínica, teste de exercício cardiopulmonar incremental e de carga constante no Laboratório de Exercício no Setor de Função Pulmonar e Fisiologia Clínica do Exercício. Além das respostas metabólicas e ventilatórias será mensurado débito cardíaco por cardioimpedância elétrica transtorácica e oxigenação muscular pela espectroscopia por raios quasi-infravermelhos.

FUNDAMENTOS E RACIONAL: A IC é uma síndrome clínica de alta incidência e mau prognóstico, caracterizada por fadiga, dispnéia e grande limitação dos esforços físicos, com inabilidade em aumentar o débito cardíaco para a demanda metabólica. Embora esta alteração possa estar relacionada com uma resposta mais lenta do consumo de oxigênio pelo miocárdio durante o exercício, nenhum estudo prévio avaliou a relação entre a resposta central e periférica em paciente com IC em tratamento otimizado.

MATERIAL E MÉTODO: Estão descritos os procedimentos a serem realizados.

TCLE: Adequado, contemplando a resolução 196/96.

DETALHAMENTO FINANCEIRO: sem financiamento externo - R\$ 2076,00.

CRONOGRAMA: 12 meses.



Universidade Federal de São Paulo  
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa  
Hospital São Paulo

OBJETIVO ACADÊMICO: Mestrado.

ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: 23/8/2008 e 23/8/2009.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da  
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

## ANEXO 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO Para indivíduos com Insuficiência Cardíaca

#### **“Avaliação do comportamento da relação entre oferta e utilização muscular periférica de oxigênio na transição do exercício leve para o intenso em pacientes com insuficiência cardíaca”**

O objetivo deste estudo é investigar a relação entre a oferta e a utilização de oxigênio na transição do exercício leve (sem carga) para o intenso em pacientes não treinados com insuficiência cardíaca moderada a grave comparado a um grupo controle de indivíduos saudáveis.

Este estudo terá uma duração total de 3 dias, quando iremos realizar vários exames em repouso e durante o esforço na **visita de triagem** o médico realizará uma avaliação clínica, para identificar se você poderá participar da pesquisa. Você fará também um teste de exercício na bicicleta usando uma máscara, que permitirá que você respire normalmente, ao mesmo tempo que se consegue medir o quanto você usa de oxigênio para realizar o exercício. A carga será escolhida de acordo com a sua falta de ar e o que você agüenta fazer no seu dia-a-dia, vai subir gradativamente até o máximo que você agüentar (em geral dura de 8 a 12 minutos). Você poderá pedir a qualquer momento para interromper o teste, quando achar que não consegue mais continuar. Você estará sendo acompanhado por um médico durante todo o teste e por dois fisioterapeutas. O seu coração estará sendo monitorizado durante todo o exame através do eletrocardiograma, assim como a sua pressão, tudo isso para sua segurança durante os exames.

Na **visita 2**, você fará 2 testes na bicicleta com intervalo de 1 hora entre eles com uma carga fixa. Após 1 hora você repetirá o teste com a mesma carga do anterior com duração máxima de 4 minutos, para avaliar a reprodução dos dados. Durante os testes na bicicleta, também será realizada a avaliação do funcionamento do seu coração (cardioimpedância transtorácica), por meio da colocação de 6 pequenas peças arredondadas com gel, em contato com a sua pele: 2 no pescoço, 2 nas costas e 2 no peito. Usaremos também um aparelho para avaliar a quantidade de oxigênio que o seu músculo utiliza durante o exercício (espectroscopia por raios quasi-infravermelhos). Colocaremos uma peça pequena na parte lateral da sua coxa e fixaremos com um adesivo transparente e uma faixa escura para que a luz não entre e prejudique o exame. Ao terminar os testes na bicicleta, você ficará em repouso na sala do exercício por mais 30 minutos para descansar. No total, todos estes exames demorarão em torno de 3 horas e serão realizados no Setor de Função Pulmonar e Fisiologia do Exercício (SEFICE), da Disciplina de Pneumologia – Universidade Federal de São Paulo.

Caso ocorra alguma intercorrência durante os testes, você ficará internado no Hospital São Paulo e sob a responsabilidade da equipe da Cardiologia. Todos os medicamentos e exames que forem necessários nesta eventualidade serão realizados.

Cabe salientar que você está sendo convidado a participar de um estudo, e que a sua participação é voluntária. Você poderá desistir a qualquer momento do estudo. Se você desistir, não modificará em nada o seu tratamento e acompanhamento no Ambulatório de Cardiologia deste hospital ou qualquer atendimento de que precisar.

O teste de exercício pode desencadear: (a) falta de ar, mas que melhora após interrompermos o teste, (b) arritmias (quando o coração bate fora do ritmo normal, ou seja, palpitação) devido ao esforço maior do que está acostumado a fazer, (c) parada cardiorrespiratória, se ocorrer uma arritmia grave e neste caso, (d) morte, o que é extremamente raro. Os demais exames não trazem riscos.

Os benefícios que poderemos obter com este estudo são: (a) maior conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da insuficiência cardíaca durante o exercício, uma vez que é durante o esforço que ocorrem os maiores sintomas da sua doença; (b) fornecer mais informações para os médicos que tratam outros pacientes com o mesmo problema que o seu, para aprenderem e entenderem melhor os fatores que limitam o exercício.

A qualquer hora do dia você poderá esclarecer suas dúvidas ou ser atendido através de contato com o Laboratório de Exercício da Disciplina de Pneumologia (5571-8384) ou com algum profissional responsável

por esta pesquisa (Dra. Priscila Cristina de Abreu Sperandio, no celular 9541-0394) ou pessoalmente de 2ª - 6ª feira no Laboratório de Exercício da Disciplina de Pneumologia.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - Rua Botucatu, n 572 - Sala 14, 1º andar (telefones: 5576-4564 / 5571-1062).

A qualquer momento você poderá desistir da participação deste estudo, sem ser prejudicado em qualquer sentido.

Os dados obtidos nas suas avaliações serão mantidos em sigilo, isto é, em segredo.

Os resultados obtidos com este estudo, tanto positivos quanto negativos, serão discutidos com você.

Você terá direito a tratamento médico e indenização pela instituição em caso de danos ocorridos por causa deste estudo.

Caso você tenha gastos adicionais por causa da sua participação neste estudo, eles serão cobertos.

Eu, \_\_\_\_\_, acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: “Avaliação do comportamento da relação entre oferta e utilização muscular periférica de oxigênio na transição do exercício leve para o intenso em pacientes com insuficiência cardíaca”. Eu discuti com a Dra Priscila Cristina de Abreu Sperandio sobre minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os exames que serão realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos constantes. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente, em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante a realização do mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Assinatura do paciente / representante legal

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha

Declaro que obtive, de forma apropriada e voluntária, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou do seu representante legal para a participação dele.

\_\_\_\_\_  
Dra. Priscila Cristina de Abreu Sperandio – Investigador Principal

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**  
**Para indivíduos saudáveis**

**“Avaliação do comportamento da relação entre oferta e utilização muscular periférica de oxigênio na transição do exercício leve para o intenso em pacientes com insuficiência cardíaca”**

O objetivo deste estudo é investigar a relação entre a oferta e a utilização de oxigênio na transição do exercício leve (sem carga) para o intenso em pacientes não treinados com insuficiência cardíaca moderada a grave comparado a um grupo controle de indivíduos saudáveis.

Este estudo terá uma duração total de 3 dias, quando iremos realizar vários exames em repouso e durante o esforço na **visita de triagem** o médico realizará uma avaliação clínica, para identificar se você poderá participar da pesquisa. Você fará também um teste de exercício na bicicleta usando uma máscara, que permitirá que você respire normalmente, ao mesmo tempo que se consegue medir o quanto você usa de oxigênio para realizar o exercício. A carga será escolhida de acordo com a sua falta de ar e o que você agüenta fazer no seu dia-a-dia, vai subir gradativamente até o máximo que você agüentar (em geral dura de 8 a 12 minutos). Você poderá pedir a qualquer momento para interromper o teste, quando achar que não consegue mais continuar. Você estará sendo acompanhado por um médico durante todo o teste e por dois fisioterapeutas. O seu coração estará sendo monitorizado durante todo o exame através do eletrocardiograma, assim como a sua pressão, tudo isso para sua segurança durante os exames.

Na **visita 2**, você fará 2 testes na bicicleta com intervalo de 1 hora entre eles com uma carga fixa. Após 1 hora você repetirá o teste com a mesma carga do anterior com duração máxima de 4 minutos, para avaliar a reprodução dos dados. Durante os testes na bicicleta, também será realizada a avaliação do funcionamento do seu coração (cardioimpedância transtorácica), por meio da colocação de 6 pequenas peças arredondadas com gel, em contato com a sua pele: 2 no pescoço, 2 nas costas e 2 no peito. Usaremos também um aparelho para avaliar a quantidade de oxigênio que o seu músculo utiliza durante o exercício (espectroscopia por raios quasi-infravermelhos). Colocaremos uma peça pequena na parte lateral da sua coxa e fixaremos com um adesivo transparente e uma faixa escura para que a luz não entre e prejudique o exame. Ao terminar os testes na bicicleta, você ficará em repouso na sala do exercício por mais 30 minutos para descansar. No total, todos estes exames demorarão em torno de 3 horas e serão realizados no Setor de Função Pulmonar e Fisiologia do Exercício (SEFICE), da Disciplina de Pneumologia – Universidade Federal de São Paulo.

Caso ocorra alguma intercorrência durante os testes, você ficará internado no Hospital São Paulo e sob a responsabilidade da equipe da Cardiologia. Todos os medicamentos e exames que forem necessários nesta eventualidade serão realizados.

Cabe salientar que você está sendo convidado a participar de um estudo, e que a sua participação é voluntária. Você poderá desistir a qualquer momento do estudo. Se você desistir, não modificará em nada sua relação de trabalho/estudo com esta universidade ou atendimento ambulatorial/hospitalar, caso necessite.

O teste de exercício pode desencadear: (a) falta de ar, mas que melhora após interrompermos o teste, (b) arritmias (quando o coração bate fora do ritmo normal, ou seja, palpitação) devido ao esforço maior do que está acostumado a fazer, (c) parada cardiorrespiratória, se ocorrer uma arritmia grave e neste caso, (d) morte, o que é extremamente raro. Os demais exames não trazem riscos.

Os benefícios que poderemos obter com este estudo são: (a) oportunidade de avaliar sua capacidade de exercício e como está o funcionamento do seu sistema cardiovascular durante o esforço; (b) orientação da melhor faixa de treinamento para quem quiser iniciar atividade física. (c) avaliar se você tem alguma alteração cardíaca induzida pelo esforço.

A qualquer hora do dia você poderá esclarecer suas dúvidas ou ser atendido através de contato com o Laboratório de Exercício da Disciplina de Pneumologia (5571-8384) ou com algum profissional responsável por esta pesquisa (Dra. Priscila Cristina de Abreu Sperandio, no celular 9541-0394) ou pessoalmente de 2ª - 6ª feira no Laboratório de Exercício da Disciplina de Pneumologia.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - Rua Botucatu, n 572 - Sala 14, 1º andar (telefones: 5576-4564 / 5571-1062).

A qualquer momento você poderá desistir da participação deste estudo, sem ser prejudicado em qualquer sentido.

Os dados obtidos nas suas avaliações serão mantidos em sigilo, isto é, em segredo.

Os resultados obtidos com este estudo, tanto positivos quanto negativos, serão discutidos com você.

Você terá direito a tratamento médico e indenização pela instituição em caso de danos ocorridos por causa deste estudo.

Caso você tenha gastos adicionais por causa da sua participação neste estudo, eles serão cobertos.

Eu, \_\_\_\_\_, acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: “Avaliação do comportamento da relação entre oferta e utilização muscular periférica de oxigênio na transição do exercício leve para o intenso em pacientes com insuficiência cardíaca”. Eu discuti com a Dra Priscila Cristina de Abreu Sperandio sobre minha decisão em participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os exames que serão realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos constantes. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente, em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante a realização do mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Assinatura do voluntário

\_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha

Declaro que obtive, de forma apropriada e voluntária, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido deste voluntário.

\_\_\_\_\_  
Dra. Priscila Cristina de Abreu Sperandio – Investigador Principal

## ANEXO 3 – Artigo publicado

Brazilian Journal of Medical and Biological Research (2017) 50(12): e6327, <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431X20176327>  
ISSN 1414-431X Research Article

1/7

# A practical approach to assess leg muscle oxygenation during ramp-incremental cycle ergometry in heart failure

A.C. Barroco<sup>1,3</sup>, P.A. Sperandio<sup>1,2,3</sup>, M. Reis<sup>4</sup>, D.R. Almeida<sup>1</sup> and J.A. Neder<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Disciplina de Cardiologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>2</sup>Departamento de Cardiologia, Instituto Dante Pazzanese de Cardiologia, São Paulo, SP, Brasil

<sup>3</sup>Setor de Fisiologia Clínica do Exercício, Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

<sup>4</sup>Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil

<sup>5</sup>Laboratory of Clinical Exercise Physiology, Division of Respiratory and Critical Care Medicine, Queen's University, Kingston, ON, Canada

## Abstract

Heart failure is characterized by the inability of the cardiovascular system to maintain oxygen ( $O_2$ ) delivery (i.e., muscle blood flow in non-hypoxemic patients) to meet  $O_2$  demands. The resulting increase in fractional  $O_2$  extraction can be non-invasively tracked by deoxygenated hemoglobin concentration (deoxy-Hb) as measured by near-infrared spectroscopy (NIRS). We aimed to establish a simplified approach to extract deoxy-Hb-based indices of impaired muscle  $O_2$  delivery during rapidly-incrementing exercise in heart failure. We continuously probed the right vastus lateralis muscle with continuous-wave NIRS during a ramp-incremental cardiopulmonary exercise test in 10 patients (left ventricular ejection fraction < 35%) and 10 age-matched healthy males. Deoxy-Hb is reported as % of total response (onset to peak exercise) in relation to work rate. Patients showed lower maximum exercise capacity and  $O_2$  uptake-work rate than controls ( $P < 0.05$ ). The deoxy-Hb response profile as a function of work rate was S-shaped in all subjects, i.e., it presented three distinct phases. Increased muscle deoxygenation in patients compared to controls was demonstrated by: i) a steeper mid-exercise deoxy-Hb-work rate slope ( $2.2 \pm 1.3$  vs  $1.0 \pm 0.3\%$  peak/W, respectively;  $P < 0.05$ ), and ii) late-exercise increase in deoxy-Hb, which contrasted with stable or decreasing deoxy-Hb in all controls. Steeper deoxy-Hb-work rate slope was associated with lower peak work rate in patients ( $r = -0.73$ ;  $P = 0.01$ ). This simplified approach to deoxy-Hb interpretation might prove useful in clinical settings to quantify impairments in  $O_2$  delivery by NIRS during ramp-incremental exercise in individual heart failure patients.

Key words: Heart failure; Exercise; Oxygen; Muscle; Near-infrared spectroscopy

## Introduction

Heart failure is a complex syndrome characterized by the inability of the cardiovascular system to maintain oxygen ( $O_2$ ) delivery [i.e., muscle blood flow ( $\dot{Q}_m$ )] matched to metabolic demands (1). This is particularly true during dynamic exercise as the peripheral muscle requirements for  $O_2$  increase markedly (2,3). In fact, there is well-established evidence that the deleterious bioenergetic consequences (e.g., early anaerobic metabolism) of impaired  $O_2$  availability are centrally related to patients' exercise intolerance (4). Selected pharmacological (e.g., sildenafil intake) and non-pharmacological therapies (i.e., physical training) have been found useful in improving  $\dot{Q}_m$ - $O_2$  uptake ( $\dot{V}O_2$ ) matching with important beneficial consequences to patients functioning (5–7).

In this context, there is a widespread interest in non-invasive methods to detect impairments in exercise  $\dot{Q}_m$ - $\dot{V}O_2$

matching in heart failure patients (5). Near infrared spectroscopy (NIRS), in particular, is an optical method that allows transcutaneous monitoring of skeletal muscle deoxygenation (deoxy-Hb), an index of fractional  $O_2$  extraction (8,9). It has been postulated that muscle deoxy-Hb can reflect dynamic abnormalities in  $\dot{Q}_m$ - $\dot{V}O_2$  coupling when the rate of increase in  $\dot{V}O_2$  is constant, e.g., in response to a rapidly-incremental (ramp) exercise protocol. Thus, higher values and/or faster increases in deoxy-Hb would result from insufficient  $\dot{Q}_m$  relative to  $\dot{V}O_2$  as muscle  $O_2$  extraction increases to compensate for insufficient  $O_2$  delivery (4,10). Despite its potential clinical usefulness, this approach has been mostly used in healthy subjects (4). Moreover, the response profile has been described by complex non-linear mathematical models (either the hyperbolic or sigmoid functions) (4,10). As pointed out by Spencer et al. (11),

Correspondence: P.A. Sperandio: <[prissperandio@gmail.com](mailto:prissperandio@gmail.com)>

Received March 7, 2017 | Accepted July 24, 2017

Braz J Med Biol Res | doi: 10.1590/1414-431X20176327



fitting the whole response in a single function has little physiological rationale and it might represent a "fit of convenience". Translating the deoxy-Hb signal to the clinical world using a practical and feasible approach remains an important gap to allow a wider use of NIRS for the functional assessment of heart failure patients.

This prospective study was designed to establish a novel, clinically-friendly approach to quantify  $\dot{Q}_{m\text{-}}\dot{V}O_2$  mismatch by deoxy-Hb during ramp-incremental exercise in patients with heart failure. We specifically hypothesized that impairments in peripheral muscle  $O_2$  delivery would be indicated by steeper mid-exercise deoxy-Hb-work rate slope and/or greater increases in late-exercise deoxy-Hb in patients compared to healthy controls.

## Subjects and Methods

### Subjects

Ten non-smoking males from the heart failure outpatient clinic of the São Paulo Hospital (New York Heart Association functional score II and III) and 10 age- and gender-matched healthy controls were assessed. Patients presented with left ventricular ejection fraction (LVEF) <35% according to 3-D transthoracic echocardiogram. They were under optimal pharmacological treatment for stage "C" patients as established by the American Heart Association and American College of Cardiology guidelines (2). We excluded patients who had a history of recent disease decompensation (within 3 months), functional evidence of obstructive pulmonary disease (forced expiratory volume in 1 s/forced vital capacity <0.7), anemia (hemoglobin <13 g/dL), exercise-induced asthma, diabetes mellitus or other metabolic disease, significant ventricular arrhythmia, atrial fibrillation, unstable angina, acute myocardial infarction in the preceding year, and peripheral arterial disease associated with intermittent claudication. No patient had been previously submitted to cardiovascular rehabilitation to avoid the influence of physical activity on muscle oxygenation (12).

Controls were office staff and non-medical employees from the Universidade Federal de São Paulo. They were required to be sedentary as indicated by lack of regular physical activity in the preceding 5 years. No control presented with a previous history of pulmonary, cardiovascular, autoimmune or metabolic diseases. Prior to study inclusion, the controls underwent clinical assessment, pulmonary function tests, blood analysis (including Hb) and resting electrocardiogram and echocardiogram. The study protocol was approved by the Institutional Research Ethics Board and all participants gave written informed consent (Project #0935/07).

### Measurements

**Cardiopulmonary exercise test.** Cycle ergometer-based (Corival® 400, Medical Graphics Corporation, MGC, USA) cardiopulmonary exercise test (CardIO<sub>2</sub> system, MGC) was

performed following a ramp-incremental protocol (5–10 W/min for patients and 5–20 W/min for controls). Subjects were asked to cycle at a frequency of  $50 \pm 5$  rpm. Peak  $\dot{V}O_2$  (mL/min) was the highest value obtained at exercise cessation: values were compared with those predicted by Neder and co-workers (13). Other measurements included:  $CO_2$  output ( $\dot{V}CO_2$ , mL/min), R (respiratory exchange ratio), minute ventilation ( $\dot{V}E$ , L/min), respiratory rate ( $f$ ), ventilatory equivalents for  $O_2$  and  $CO_2$  ( $\dot{V}E/\dot{V}O_2$  e  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ ) and end-tidal partial pressure of  $O_2$  and  $CO_2$  ( $P_{ET}O_2$  e  $P_{ET}CO_2$ , mmHg). Heart rate (HR, bpm) was determined using R-R distance as determined by a 12-lead electrocardiogram (CardioPerfect™, MGC). Oxygen saturation was determined by pulse oximetry (SpO<sub>2</sub>, Onyx™, Nonim, USA). Patients were asked about their dyspnea and leg effort every 2 min according to the 0–10 Borg scale. The  $\dot{V}O_2$  at the lactate threshold was estimated by the gas exchange method (modified V-slope) and confirmed by the ventilatory method, i.e.,  $\dot{V}E/\dot{V}O_2$  and  $P_{ET}O_2$  increase coupled with  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  and  $P_{ET}CO_2$  stability.

### Peripheral muscle oxygenation

Leg muscle deoxygenation was measured by the NIRS 200® system (Hamamatsu Photonics, Japan). The NIRS theory has been described elsewhere (9). Briefly, an optical fiber bundle carries the near-infrared light produced by a laser diode to the tissue while another optical fiber bundle captures the tissue-transmitted light to a photon detector in the spectrometer. The light intensity and the transmitted light is continuously recorded and, along with the relevant extinction coefficient, used to measure changes in the hemoglobin oxygenation level (Hb) and myoglobin (Mb). The optodes (light emitting and photo-receptor sensors) were set at the vastus lateralis muscle of the left quadriceps, between the lateral epicondyle and greater trochanter of the femur, fixed with an appropriate adhesive tape and covered with a neoprene band to avoid light penetration.

The variables evaluated by NIRS were oxygenated and deoxygenated Hb concentrations (oxi-Hb and deoxy-Hb, respectively). From these primary signals, total Hb is derived, i.e., oxi-Hb + deoxy-Hb. Considering that about 70% of the Hb intramuscular signal comes from venous bed, variations in local blood volume (including venous) are expected to impact more oxi-Hb than deoxy-Hb (14–16). Thus, many laboratories have adopted deoxy-Hb as the preferred marker for changes in the  $O_2$  fractional extraction (14,15,17), i.e., an index of  $\dot{Q}_{m\text{-}}\dot{V}O_2$  (mismatch) (18). The device used here (continuous wave NIRS) does not measure light tissue reflection and scattering (18); thus, values were recorded as a variation ( $\Delta$ ) from baseline in mMol/cm and are reported as a percent of the end-test value, i.e., 0–100%.

### Statistical analysis

The statistical program used was SPSS® version 13.0 (SPSS®, USA). Unless otherwise stated, data are reported

as means and SD. Unpaired *t*-test (or Mann-Whitney test, when appropriated) was used for between-group comparisons. The slope of linear regression involving exercise deoxy-Hb as a function of work rate determined the rate of increase in the former variable. Pearson correlation was used to assess the level of linear association between continuous variables. The level of statistical significance was set at <5% ( $P < 0.05$ ) for all tests.

## Results

There were no significant between-group differences in anthropometric attributes (Table 1). The main etiology of heart failure was non-ischemic cardiomyopathy and, as expected by the inclusion criteria, all patients showed severe left ventricular dysfunction. Peak work rate and peak  $\dot{V}O_2$  were markedly reduced in patients; for instance, 7 patients were on Weber's class C. Patients had shallower  $\dot{V}O_2$ -work rate slopes than controls; conversely,  $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  was higher and  $P_{ET}CO_2$  lower in patients compared to controls ( $P < 0.05$ ; Table 1).

As previously described in normal subjects (4,10), deoxy-Hb response curve as a function of increasing

work rate was S-shaped i.e., it resembled a sigmoid in all subjects. From the raw signal, we initially identified two inflection points: point "A" corresponded to the work rate after exercise onset at which deoxy-Hb started to systematically increase, and from point "A" onward we applied linear regression to deoxy-Hb. Point "B" corresponded to the work rate at which there was a systematic departure from linearity.

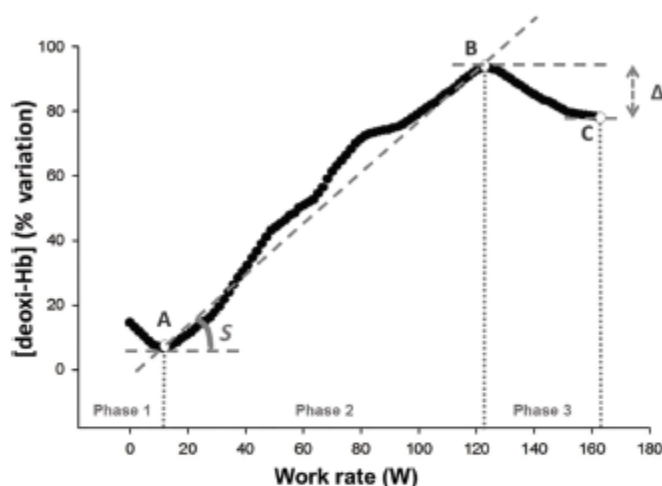
The range of work rates before point "A", between points "A" and "B" and after point "B" up to peak exercise (point "C") were named phases "1", "2" and "3", respectively. In addition to the increase in slope (*S*) of deoxy-Hb throughout phase 2, we calculated the deoxy-Hb difference ( $\Delta$ ) between points "B" and "C" (Figure 1).

As shown in Figure 2 for representative subjects and in Table 2 and Figure 2 for mean data, patients presented with significant steeper deoxy-Hb slope than controls ( $P < 0.01$ ). Moreover, while deoxy-Hb remained stable or even decreased during phase "3" in all but one control (i.e., null or negative  $\Delta$ ), there were systematic increases in deoxy-Hb in all patients ( $P < 0.05$ ). Steeper deoxy-Hb-work rate slope was associated with lower peak work rate in patients ( $r = -0.73$ ;  $P = 0.01$ ).

**Table 1.** Resting and exercise characteristics of healthy controls and patients with heart failure.

Variables	Controls (n=10)	Heart failure (n=10)
Demographic/anthropometric		
Age (year)	61.5 ± 9.3	52.1 ± 11.7
Weight (kg)	76.5 ± 9.1	72.0 ± 16.4
Height (cm)	168.7 ± 5.3	166.7 ± 8.6
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	27.0 ± 3.0	25.8 ± 4.9
Echocardiogram		
Left ventricular ejection fraction (%)	59.7 ± 18.7	29.1 ± 4.9*
Medication		
Thiazide diuretics (N)	—	7
Spirolactone (N)	—	4
Digitalis (N)	—	5
Carvedilol (N)	—	10
ACE inhibitors/ AR blockers (N)	—	10
Incremental exercise		
Peak work rate (W)	141 ± 28	80 ± 26*
Peak $\dot{V}O_2$ (mL/min)	1758 ± 313	1134 ± 416*
Peak $\dot{V}O_2$ (mL · min <sup>-1</sup> · kg <sup>-1</sup> )	23.1 ± 3.8	15.4 ± 4.9*
$\dot{V}O_{2LT}$ (mL/min)	746 ± 120	634 ± 153
$\dot{V}O_2$ -work rate slope (mL · min <sup>-1</sup> · W <sup>-1</sup> )	10.5 ± 0.8	8.8 ± 1.7*
Peak RER	1.21 ± 0.09	1.04 ± 0.16*
Peak $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	34.3 ± 5.4	47.6 ± 13.5*
Peak $P_{ET}CO_2$ (mmHg)	35.0 ± 5.2	27.1 ± 10.5
Peak HR (bpm)	140 ± 26	131 ± 15

Data are reported as means ± SD or frequency (N). ACE: angiotensin-converting enzyme; AR: angiotensin receptor;  $\dot{V}O_2$ : oxygen uptake; LT: lactate threshold; RER: gas exchange ratio;  $\dot{V}E$ : ventilation;  $\dot{V}CO_2$ : carbon dioxide output;  $P_{ET}$ : end-tidal partial pressure; HR: heart rate. \*  $P < 0.05$  (unpaired *t*-test).



**Figure 1.** Representative deoxygenated hemoglobin concentration (deoxi-Hb) response profile (% rest-peak variation) as a function of increasing exercise intensity in a healthy control. Points "A" and "B" correspond to the first and second inflection points. Point "C" is the peak work rate. In addition to the slope (*S*) of deoxi-Hb increase throughout phase "2", deoxi-Hb difference between points "B" and "C" is depicted (" $\Delta$ ").

## Discussion

This prospective study established a simplified approach to unravel abnormalities in peripheral muscle  $O_2$  delivery (i.e., lower blood flow in non-hypoxemic patients) as indicated by changes in NIRS-based deoxi-Hb during ramp-incremental cardiopulmonary exercise test in heart failure patients. Our results indicate that, compared to controls, patients presented with steeper mid-exercise slope of deoxi-Hb as a function of work rate coupled with lack of late-exercise stability (or even decreasing deoxi-Hb). We interpret these results as evidence of faster and higher  $O_2$  extraction to compensate for impaired convective and diffusive  $O_2$  flow to muscle mitochondria (10). This approach might prove useful to assess the effects of pharmacological and non-pharmacological methods aimed at improving intra-muscular microvascular hemodynamics in this patient population. The proposed approach can be easily applied in clinical settings, as it does not require data fitting with complex mathematical functions (7). Moreover, deoxi-Hb is reported as a function of work rate, and  $\dot{V}O_2$  measurements (i.e., cardiopulmonary exercise test) are not mandatory. Importantly, the proposed parameters (slope and " $\Delta$ ") are largely effort-independent, being recorded during submaximal exercise.

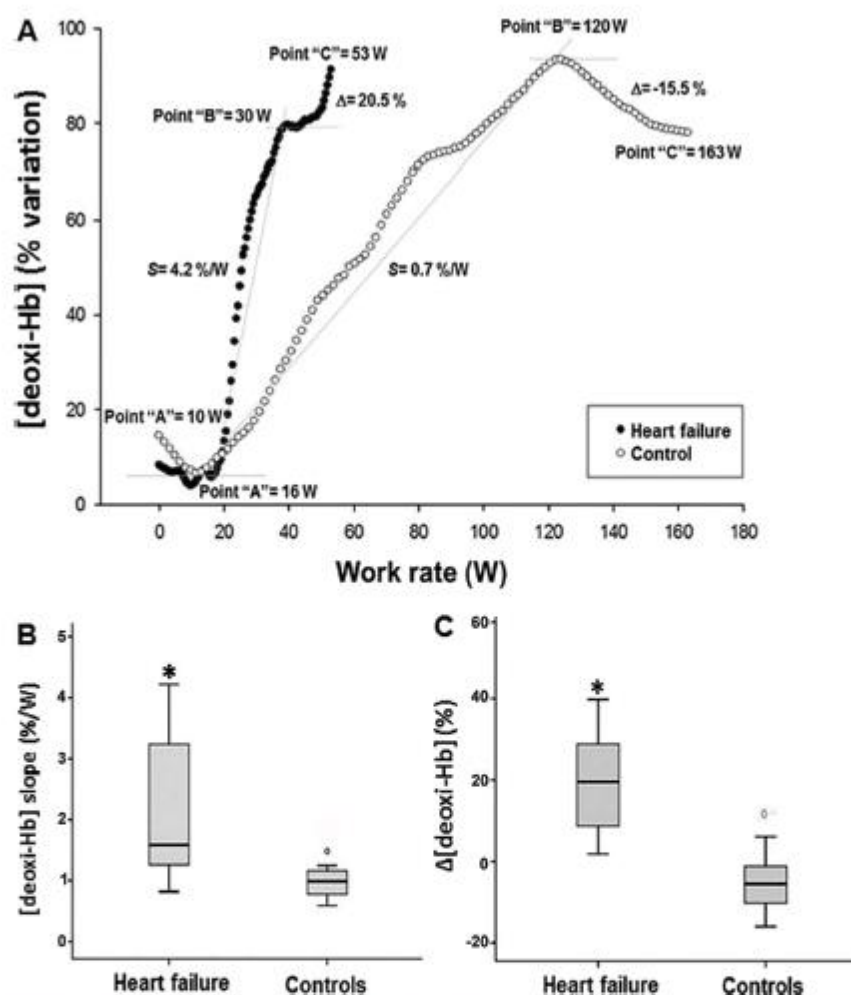
From a mechanistic standpoint, it has been long established that the key factors modulating  $O_2$  delivery-utilization matching in contracting appendicular muscles include: a) the muscle "pump" effect; b) local vasodilatation; c) parasympathetic and sympathetic tones, and d) differential patterns of muscle fiber recruitment, as reviewed by other authors (4,10,19). Based on these premises, we interpreted the S-shaped pattern of muscle deoxygenation (deoxi-Hb) depicted in Figure 1 as indicating: a) an early phase ("1") in which proportional increases in  $O_2$  delivery

and  $O_2$  requirements ( $\dot{V}O_2$ ) led to a stable  $O_2$  extraction ( $\sim$ deoxi-Hb), b) a subsequent phase ("2") in which deficits in  $O_2$  delivery relative to fast-increasing  $\dot{V}O_2$  produced a marked increase in  $O_2$  extraction, and c) a final phase ("3") in which  $O_2$  delivery and  $O_2$  requirements were once again matched leading to a stable rate of  $O_2$  extraction (or even decreasing if  $O_2$  delivery becomes excessive relative to instantaneous  $O_2$  needs) (4,10). This model is consistent with previous contentions by Spencer et al (11), who found that the deoxi-Hb response profile during ramp-incremental exercise in healthy young males consisted of three distinct phases, in which the latter two were approximately linear, i.e., phases "1" and "2" herein described.

In this context, steeper phase "2" deoxi-Hb-work rate slope in patients than controls is strongly suggestive of impaired  $O_2$  delivery-utilization matching in the former group. It is noteworthy that these abnormalities occurred despite a shallower  $\dot{V}O_2$ -work rate slope in patients. Thus, even if changes in  $O_2$  requirements were lower in patients, marked deficits in  $\dot{Q}_m$  likely precluded a corresponding increase in  $O_2$  delivery. In other words,  $\dot{V}O_2$ /extraction ratio was markedly reduced in patients, a finding consistent with impaired  $O_2$  delivery. Increased  $O_2$  extraction in patients might have also been influenced by lacticidosis-induced rightward shifts in the oxy-hemoglobin dissociation curve (Bohr effect) and/or greater recruitment of  $O_2$ -costly type II fibers. Thus, a direct quantitative (inverse) relationship between  $\dot{Q}_m$  and deoxi-Hb should not be attempted.

Progressive increase in late-exercise (phase "3") deoxi-Hb in patients, but not in controls, is another evidence of poorer muscle  $O_2$  delivery-utilization matching in heart failure conditions. In fact, there is growing evidence that despite progressive increases in work rate (and  $\dot{V}O_2$ ), cardiac output might stabilize (or even decrease) near peak exercise in these patients (20–22). Microvascular perfusion-muscle





**Figure 2.** Representative deoxygenated hemoglobin concentration (deoxy-Hb) response profile (% rest-peak variation) as a function of increasing exercise intensity in a representative control and a patient with heart failure (panel A). Lower panels show box plots comparing the slope of deoxy-Hb increase as a function of work rate throughout phase "2" (panel B) and  $\Delta$ deoxy-Hb difference between points "B" and "C" (panel C). Data are reported as means  $\pm$  SD. Variables: [deoxy-Hb] Slope (S): Slope of the ratio [deoxy-Hb]/work-rate (%variation/W);  $\Delta$ [deoxy-Hb] ( $\Delta$ ): variation of [deoxy-Hb] at the maximum work-rate point (C) to the second inflection point (B). \* $P < 0.05$ : Unpaired *t*-test (panel B) and Mann-Whitney test (panel C).

fiber recruitment uncoupling (4,10,21) and sympathetic over-excitation (23) may also further impair  $\dot{Q}_m$  near exercise termination. Moreover, type II fibers (with lower ATP/O<sub>2</sub> ratio) are mostly recruited at higher compared to lower work rates (24,25), which might have contributed to muscle O<sub>2</sub> delivery- $\dot{V}O_2$  mismatch in phase "3".

As a noninvasive, cross-sectional study our investigation has some limitations that should be highlighted. We assume, as others (5,8,26–28), that deoxy-Hb reflects muscle fractional O<sub>2</sub> extraction ( $C(a-v)O_2$ ); however, we

did not measure blood gas tensions. We also assumed that deoxy-Hb at a specific site gives a rough estimate of overall muscle O<sub>2</sub> extraction (8,14,16,28). Koga et al. (18), however, found large heterogeneity in  $\dot{Q}_m$ - $\dot{V}O_2$  distribution in normal subjects, a phenomenon that might be more relevant for poorly perfused muscles. There is mounting evidence that  $\dot{Q}_m$ - $\dot{V}O_2$  distribution abnormalities worsen as disease progresses in humans (29,30) and animals (31,32). Thus, our approach needs to be tested in more impaired patients. Finally, patients

**Table 2.** Key variables of deoxygenated hemoglobin concentration (deoxy-Hb)-work rate relationship in healthy controls and patients with heart failure.

Variables	Controls (n=10)	Heart failure (n=10)
Point "A" (W)	19 ± 14	18 ± 11
Point "B" (W)	111 ± 32	53 ± 19*
[deoxy-Hb] slope (%/W)	1.0 ± 0.3	2.2 ± 1.3*
Δ[deoxy-Hb] (%)	-0.5 ± 18.9	20.3 ± 12.9*

Point "A": work rate after exercise onset at which deoxy-Hb started to increase; Point "B": work rate at which there was a systematic departure from linearity; [deoxy-Hb] Slope: slope of the ratio [deoxy-Hb]/work-rate (%variation/W); Δ[deoxy-Hb]: variation of [deoxy-Hb] at the maximum work-rate point (C) to the second inflection point (B). Data are reported as mean ± SD. \*P < 0.05: unpaired t-test, except "A" (Mann-Whitney test).

performed a cycle ergometer test as the NIRS signal quickly deteriorates during fast walking; thus, our approach is unlikely to be feasible for treadmill-based tests.

In conclusion, we presented a practical approach to interpret the deoxy-Hb signal by NIRS during ramp-incremental cycle ergometry in heart failure patients. Impairments in O<sub>2</sub> delivery, likely reflective of poor muscle blood flow in non-hypoxemic patients, were non-invasively uncovered by steeper mid-exercise slope of deoxy-Hb as a function of work rate and increasing (instead of stable or decreasing) deoxy-Hb near peak exercise. This novel strategy might prove useful to assess the effects of

pharmacological and non-pharmacological interventions aimed at improving skeletal muscle perfusion in this patient population.

## Acknowledgements

The authors thank all colleagues from the Pulmonary Function and Clinical Exercise Physiology Unit, Federal University of São Paulo (UNIFESP), Brazil for friendly collaboration. This study was supported by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brazil.

## References

- Hirai DM, Musch TI, Poole DC. Exercise training in chronic heart failure: improving skeletal muscle O<sub>2</sub> transport and utilization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015; 309: H1419–H1439, doi: 10.1152/ajpheart.00469.2015.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: e1–e90, doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.013.
- Wielenga RP, Coats AJS, Mosterd WL, Huisveld IA. The role of exercise training in chronic heart failure. *Heart* 1997; 78: 431–436, doi: 10.1136/hrt.78.5.431.
- Boone J, Koppo K, Barstow TJ, Bouckaert J. Pattern of deoxy[Hb + Mb] during ramp cycle exercise: influence of aerobic fitness status. *Eur J Appl Physiol* 2009; 105: 851–859, doi: 10.1007/s00421-008-0969-2.
- Poole DC, Barstow TJ, McDonough P, Jones AM. Control of oxygen uptake during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2008; 40: 462–474, doi: 10.1249/MSS.0b013e31815ef29b.
- Karavadas A, Arapi SM, Pyrgakis V, Adamopoulos S. Functional electrical stimulation of lower limbs in patients with chronic heart failure. *Heart Fail Rev* 2010; 15: 567–579, doi: 10.1007/s10741-010-9171-9.
- Sperandio PA, Oliveira MF, Rodrigues MK, Berton DC, Treptow E, Nery LE et al. Sildenafil improves microvascular O<sub>2</sub> delivery-to-utilization matching and accelerates exercise O<sub>2</sub> uptake kinetics in chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 303: H1474–H1480, doi: 10.1152/ajpheart.00435.2012.
- Ferreira LF, Townsend DK, Lutjemeier BJ, Barstow TJ. Muscle capillary blood flow kinetics estimated from pulmonary O<sub>2</sub> uptake and near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol* 2005; 98: 1820–1828, doi: 10.1152/japplphysiol.00907.2004.
- Ferrari M, Mottola L, Quaresima V. Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol* 2004; 29: 463–487, doi: 10.1139/h04-031.
- Ferreira LF, Koga S, Barstow TJ. Dynamics of noninvasively estimated microvascular O<sub>2</sub> extraction during ramp exercise. *J Appl Physiol* 2007; 103: 1999–2004, doi: 10.1152/japplphysiol.01414.2006.
- Spencer MD, Murias JM, Paterson DH. Characterizing the profile of muscle deoxygenation during ramp incremental exercise in young men. *Eur J Appl Physiol* 2012; 112: 3349–3360, doi: 10.1007/s00421-012-2323-y.
- Boone J, Bouckaert J, Barstow TJ, Bourgois J. Influence of priming exercise on muscle deoxy[Hb + Mb] during ramp cycle exercise. *Eur J Appl Physiol* 2011; 112: 1143–1152, doi: 10.1007/s00421-011-2068-z.
- Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs A, et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary

- responses to maximum cycle ergometry: a randomised study. *Eur Respir J* 1999; 14: 1304–1313, doi: 10.1183/09031936.99.14613049.
14. Grassi B, Pogliaghi S, Rampichini S, Quaresima V, Ferrari M, Marconi C, et al. Muscle oxygenation and pulmonary gas exchange kinetics during cycling exercise on-transitions in humans. *J Appl Physiol* 2003; 95: 149–158, doi: 10.1152/jappphysiol.00695.2002.
15. Boushel R, Langberg H, Olesen J, Gonzales-Alonzo J, Bulow J, Kjaer M. Monitoring tissue oxygen availability with near infrared spectroscopy (NIRS) in health and disease. *Scand J Med Sci Sports* 2001; 11: 213–222, doi: 10.1034/j.1600-0838.2001.110404.x.
16. Ferreira LF, Poole DC, Barstow TJ. Muscle blood flow-O<sub>2</sub> uptake interaction and their relation to on-exercise dynamics of O<sub>2</sub> exchange. *Respir Physiol Neurobiol* 2005; 147: 91–103, doi: 10.1016/j.resp.2005.02.002.
17. Azevedo D, Medeiros WM, de Freitas FF, Ferreira Amorim C, Gimenes AC, Neder JA, et al. High oxygen extraction and slow recovery of muscle deoxygenation kinetics after neuromuscular electrical stimulation in COPD patients. *Eur J Appl Physiol* 2016; 116: 1899–1910, doi: 10.1007/s00421-016-3442-7.
18. Koga S, Poole DC, Ferreira LF, Whipp BJ, Kondo N, Saitoh T, et al. Spatial heterogeneity of quadriceps muscle deoxygenation kinetics during cycle exercise. *J Appl Physiol* 2007; 103: 2049–2056, doi: 10.1152/jappphysiol.00627.2007.
19. Hirai DM, Copp SW, Holdsworth CT, Ferguson SK, McCullough DJ, Behnke BJ, et al. Skeletal muscle microvascular oxygenation dynamics in heart failure: exercise training and nitric oxide-mediated function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 306: H690–H698, doi: 10.1152/ajpheart.00901.2013.
20. Tanabe Y, Nakagawa I, Ito E, Suzuki K. Hemodynamic basis of the reduced oxygen uptake relative to work rate during incremental exercise in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2002; 83: 57–62, doi: 10.1016/S0167-5273(02)00013-X.
21. McDonough P, Behnke BJ, Padilla DJ, Musch TI, Poole DC. Control of microvascular oxygen pressures in rat muscles comprised of different fiber types. *J Physiol* 2005; 563: 903–913, doi: 10.1113/jphysiol.2004.079533.
22. Rolim NP, Mattos KC, Brum PC, Baldo MV, Middlekauff HR, Negrão CE. The decreased oxygen uptake during progressive exercise in ischemia-induced heart failure is due to reduced cardiac output rate. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39: 297–304, doi: 10.1590/S0100-879X2006000200018.
23. Ferreira LF, McDonough P, Behnke BJ, Musch TI, Poole DC. Blood flow and O<sub>2</sub> extraction as a function of O<sub>2</sub> uptake in muscles composed of different fiber types. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 153: 237–249, doi: 10.1016/j.resp.2005.11.004.
24. Krstrup P, Söderlund K, Mohr M, Bangsbo J. The slow component of oxygen uptake during intense, sub-maximal exercise in man is associated with additional fiber recruitment. *Eur J Physiol* 2004; 447: 855–866, doi: 10.1007/s00424-003-1203-z.
25. Boone J, Koppo K, Barstow TJ, Bouckaert J. Aerobic fitness, muscle efficiency, and motor unit recruitment during ramp exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2010; 42: 402–408, doi: 10.1249/MSS.0b013e3181b0f2e2.
26. Bauer TA, Reusch JE, Levi M, Regensteiner JG. Skeletal muscle deoxygenation after the onset of moderate exercise suggests slowed microvascular blood flow kinetics in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2880–2885, doi: 10.2337/dc07-0843.
27. Chiappa GR, Borghi-Silva A, Ferreira LF, Carrasqueira C, Oliveira CC, Maia J, et al. Kinetics of muscle deoxygenation are accelerated at the onset of heavy-intensity exercise in patients with COPD: relationship to central cardiovascular dynamics. *J Appl Physiol* 2008; 104: 1341–1350, doi: 10.1152/jappphysiol.01364.2007.
28. Sperandio PA, Borghi-Silva A, Barroo AC, Nery LE, Almeida DR, Neder A. Microvascular oxygen delivery-to-utilization mismatch at the onset of heavy-intensity exercise in optimally treated patients with CHF. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297: 1720–1728, doi: 10.1152/ajpheart.00596.2009.
29. Lanfranconi F, Borrelli E, Ferri A, Porcelli S, Maccherini M, Chiavarelli M, et al. Noninvasive evaluation of skeletal muscle oxidative metabolism after heart transplant. *Med Sci Sports Exerc* 2006; 38: 1374–1383, doi: 10.1249/01.mss.0000228943.62776.69.
30. Jendzjowsky NG, Tomczak CR, Lawrence R, Taylor DA, Tymchak WJ, Riess KJ, et al. Impaired pulmonary oxygen uptake kinetics and reduced peak aerobic power during small muscle mass exercise in heart transplant recipients. *J Appl Physiol* 2007; 103: 1722–1727, doi: 10.1152/jappphysiol.00725.2007.
31. Diederich ER, Behnke BJ, McDonough P, Kindig CA, Barstow TJ, Poole DC, et al. Dynamics of microvascular oxygen partial pressure in contracting skeletal muscle of rats with chronic heart failure. *Cardiovasc Res* 2002; 56: 479–486, doi: 10.1016/S0008-6363(02)00545-X.
32. Behnke BJ, Delp MD, Poole DC, Musch TI. Aging potentiates the effect of congestive heart failure on muscle microvascular oxygenation. *J Appl Physiol* 2007; 103: 1757–1763, doi: 10.1152/jappphysiol.00487.2007.

## 9. REFERÊNCIAS

---

- Albuquerque DC, Neto JDS, Bacal F, Rohde LEP, Bernardez-Pereira S, Berwanger O, et al. I Registro brasileiro de insuficiência cardíaca - Aspectos clínicos, qualidade assistencial e desfechos hospitalares. *Arq Bras Cardiol.* 215; 104(6): 433-442.
- American Thoracic Society, American College of Chest Physicians. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Jan 15;167(2):211-77.
- Armstrong RB, Laughlin MH. Blood flows within and among rat muscle as a function of time during high speed treadmill exercise. *J Physiol.* 1983; 344, 189-208.
- Bauer TA, Reusch JE, Levi M, Regensteiner JG. Skeletal muscle deoxygenation after the onset of moderate exercise suggests slowed microvascular blood flow kinetics in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007 Nov;30(11):2880-5.
- Behnke BJ, McDonough P, Padilla DJ, Musch TI, Poole DC. Oxygen exchange profile in rat muscles of contrasting fibre types. *J Physiol.* 2003; 549(2): 597-605.
- Behnke BJ, Delp MD, Poole DC, Musch TI. Aging potentiates the effect of congestive heart failure on muscle microvascular oxygenation. *J Appl Physiol.* 2007 Nov;103(5):1757-63.
- Belardinelli R, Barstow TJ, Nguyen P, Wasserman K. Skeletal muscle oxygenation and oxygen uptake kinetics following constant work rate exercise in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1997 Nov 15;80(10):1319-24.
- Bocchi EA, Braga FGM, Ferreira SMA, Rohde LEP, Oliveira WA, Almeida DR, et al. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. *Arq Bras Cardiol.* 2009; 93 (1 supl.1): 1-71.
- Boone J, Koppo K, Bouckaert J. The  $\text{Vo}_2$  response to submaximal ramp cycle exercise: influence of ramp slope and training status. *Respiratory Physiology & Neurobiology.* 2008; 161:291-297.
- Boone J, Koppo K, Barstow TJ, Bouckaert J. Pattern of deoxy[Hb + Mb] during ramp cycle exercise: influence of aerobic fitness status. *Eur J Appl Physiol.* 2009; 105: 851-859.
- Boone J, Koppo K, Barstow TJ, Bouckaert J. Aerobic fitness, muscle efficiency, and motor unit recruitment during ramp exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2010 Feb; 42(2): 402-8.
- Boone J, Bouckaert J, Barstow TJ, Bourgois J. Influence of priming exercise on muscle deoxy [Hb+Mb] during ramp cycle exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2011 Jul [epud ahead of print]
- Boushel R, Piantadosi CA. Near-infrared spectroscopy for monitoring muscle oxygenation. *Acta Physiol Scand.* 2000, 168:615-622.
- Boushel R, Langberg H, Olesen J, Gonzales-Alonzo J, Bulow J, Kjaer M. Monitoring tissue oxygen availability with near infrared spectroscopy (NIRS) in health and disease. *Scand J Med Sci Sports.* 2001 Aug;11(4):213-22.



- Burnley M, Doust JH, Ball D, Jones AM. Effects of prior heavy exercise on  $\text{VO}_2$  kinetics during heavy exercise are related to changes in muscle activity. *J Appl Physiol*. 2002; 93: 167-174.
- Chiappa GR, Borghi-Silva A, Ferreira LF, Carrascosa C, Oliveira CC, Maia J, et al. Kinetics of muscle deoxygenation are accelerated at the onset of heavy-intensity exercise in patients with COPD: relationship to central cardiovascular dynamics. *J Appl Physiol*. 2008 May;104(5):1341-50.
- Chiappa GR, Queiroga F, Jr., Meda E, Ferreira LF, Diefenthaler F, Nunes M, et al. Heliox improves oxygen delivery and utilization during dynamic exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jun 1;179(11):1004-10.
- Clifford PS, Kluess HA, Hamann JJ, Buckwalter JB, Jasperse JL. Mechanical compression elicits vasodilatation in rat skeletal muscle feed arteries. *J Physiol*. 2006; 572(2):561-567.
- DeLorey DS, Kowalchuk JM, Paterson DH. Relationship between pulmonary  $\text{O}_2$  uptake kinetics and muscle deoxygenation during moderate-intensity exercise. *J Appl Physiol*. 2003 Jul;95(1):113-20.
- DeLorey DS, Kowalchuk JM, Paterson DH. Effect of age on  $\text{O}_2$  uptake kinetics and the adaptation of muscle deoxygenation at the onset of moderate-intensity cycling exercise. *J Appl Physiol*. 2004; 97: 165-172.
- DeLorey DS, Kowalchuk JM, Paterson DH. Adaptation of pulmonary  $\text{O}_2$  uptake kinetics and muscle deoxygenation at the onset of heavy-intensity exercise in young and older adults. *J Appl Physiol*. 2005 May;98(5):1697-704.
- Diederich ER, Behnke BJ, McDonough P, Kindig CA, Barstow TJ, Poole DC, et al. Dynamics of microvascular oxygen partial pressure in contracting skeletal muscle of rats with chronic heart failure. *Cardiovasc Res*. 2002 Dec;56(3):479-86.
- Ferrari M, Mottola L, Quaresima V. Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol*. 2004 Aug;29(4):463-87.
- Ferrari M, Muthalib M, Quaresima V. The use of near-infrared spectroscopy in understanding skeletal muscle physiology: recent developments. *Philos Trans a Math Phys Eng Sci*. 2011 Nov 28; 369(1955): 4577-90.
- Ferreira LF, Poole DC, Barstow TJ. Muscle blood flow- $\text{O}_2$  uptake interaction and their relation to on-exercise dynamics of  $\text{O}_2$  exchange. *Respir Physiol Neurobiol*. 2005a May 12;147(1):91-103.
- Ferreira LF, Townsend DK, Lutjemeier BJ, Barstow TJ. Muscle capillary blood flow kinetics estimated from pulmonary  $\text{O}_2$  uptake and near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol*. 2005b May;98(5):1820-8.
- Ferreira LF, McDonough, Behnke BJ, Musc TI, Poole DC. Blood flow and  $\text{O}_2$  extraction as a function of  $\text{O}_2$  uptake in muscles composed of different fiber types. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2006; 153: 237-249.

- Ferreira LF, Koga S, Barstow TJ. Dynamics of noninvasively estimated microvascular O<sub>2</sub> extraction during ramp exercise. *J Appl Physiol*. 2007; 103: 1999-2004.
- Grassi B, Poole DC, Richardson RS, Knight DR, Erickson BK, Wagner PD. Muscle O<sub>2</sub> uptake kinetics in humans: implications for metabolic control. *J Appl Physiol*. 1996 Mar;80(3):988-98.
- Grassi B, Pogliaghi S, Rampichini S, Quaresima V, Ferrari M, Marconi C, et al. Muscle oxygenation and pulmonary gas exchange kinetics during cycling exercise on-transitions in humans. *J Appl Physiol*. 2003 Jul; 95(1):149-58.
- Grassi B, Quaresima V. Near-infrared spectroscopy and skeletal muscle oxidative function in vivo in health and disease: a review from an exercise physiology perspective. *Journal of Biomedical Optics*. 2016 Sep; 21(9).
- Guazzi M, Agostoni PG. Monitoring gas exchange during a constant work rate exercise in patients with left ventricular dysfunction treated with carvedilol. *Am J Cardiol*. 2000 Mar 1;85(5):660-4, A10.
- Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, Butler J, Dracup K, Ezekowitz MD, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States. *Circulation*. 2011; 123:933-944.
- Herdy AH, Ritt LEF, Stein R, Araújo CGS, Milani M, Meneghelo RS, et al. Teste Cardiopulmonar de exercício: Fundamentos, Aplicabilidade e Interpretação. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 107(s): 467-481.
- Hirai DM, Copp SW, Holdsworth CT, Ferguson SK, McCullough DJ, Behnke BJ, et al. Skeletal muscle microvascular oxygenation dynamics in heart failure: exercise training and nitric oxide-mediated function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014; 306: H690–H698.
- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 14;53(15):e1-e90.
- Jendzjowsky NG, Tomczak CR, Lawrance R, Taylor DA, Tymchak WJ, Riess KJ, et al. Impaired pulmonary oxygen uptake kinetics and reduced peak aerobic power during small muscle mass exercise in heart transplant recipients. *J Appl Physiol*. 2007 Nov;103(5):1722-7.
- Jones B, Hesford CM, Cooper CE. The use of portable NIRS to measure muscle oxygenation and haemodynamics during a repeated sprint running test. *Adv Exp Med Biol*. 2013; 789:185-91.
- Koga S, Poole DC, Ferreira LF, Whipp BJ, Kondo N, Saitoh T, et al. Spatial heterogeneity of quadriceps muscle deoxygenation kinetics during cycle exercise. *J Appl Physiol*. 2007 Dec;103(6):2049-56.

- Kowalchuk JM, Rossiter HB, Ward SA, Whipp BJ. The effect of resistive breathing on leg muscle oxygenation using near-infrared spectroscopy during exercise in men. *Exp Physiol*. 2002 Sep;87(5):601-11.
- Krustrup P, Söderlund K, Mohr M, Bangsbo J. The slow component of oxygen uptake during intense, sub-maximal exercise in man is associated with additional fibre recruitment. *Eur J Physiol*. 2004; 447: 855-866.
- Lai N, Zhou H, Saidel GM, Wolf M, McCully K, Gladden LB, et al. Modeling oxygenation in venous blood and skeletal muscle in response to exercise using near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol*. 2009 Jun;106(6):1858-74.
- Lanfranconi F, Borrelli E, Ferri A, Porcelli S, Maccherini M, Chiavarelli M, et al. Noninvasive evaluation of skeletal muscle oxidative metabolism after heart transplant. *Med Sci Sports Exerc*. 2006 Aug;38(8):1374-83.
- Laughlin MH, Klabunde RE, Delp MD, Armstrong RB. Effects of dipyridamole on muscle blood flow in exercising miniature suine. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1989 Nov; 257: H1507-H1515.
- Lutjemeier BJ, Miura A, Scheuermann W, Koga S, Townsend DK, Barstow TJ. Muscle contraction-blood flow interactions during upright knee extension exercise in humans. 2005; 98: 1575-1583.
- MacPhee SL, Shoemaker JK, Paterson DH, Kowalchuck JM. Kinetics of O<sub>2</sub> uptake, leg blood flow, and muscle deoxygenation are slowed in the upper compared with lower region of the moderate-intensity exercise domain. *J Appl Physiol*. 2005; 99:1822-1834.
- Mancini DM, Bolinger L, Li H, Kendrick K, Chance B, Wilson JR. Validation of near-infrared spectroscopy in humans. *J Appl Physiol*. 1994 Dec;77(6):2740-7.
- McDonough P, Behnke BJ, Padilla DJ, Musch TI, Poole DC. Control of microvascular oxygen pressures in rat muscles comprised of different fibre types. *J Physiol*. 2005; 563(3): 903-913.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Executive Summary: Heart disease and stroke statistics - 2016 update. *Circulation*. 2016; 133:447-454.
- Neary JP. Application of near infrared spectroscopy to exercise sports science. *Can J Appl Physiol*. 2004 Aug;29(4):488-503.
- Neder JA, Nery LE, Castelo A, Andreoni S, Lerario MC, Sachs A, et al. Prediction of metabolic and cardiopulmonary responses to maximum cycle ergometry: a randomised study. *Eur Respir J*. 1999 Dec;14(6):1304-13.
- Neder JA, Nery LE. Teste de exercício cardiopulmonar. *J Pneumol*. 2002a;28(Supl 3):166S-206S.
- Neder JA, Nery LE. Fisiologia clínica do exercício: teoria e prática. São Paulo: Artes Médicas; 2002b.

- Padilla DJ, McDonough P, Behnke BJ, Kano Y, Hageman KS, Musch TI, et al. Effects of Type II diabetes on muscle microvascular oxygen pressures. *Respir Physiol Neurobiol*. 2007 May 14;156(2):187-95.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, González-juanatey JR, Harjola VP, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016; 37: 2129-2200.
- Poole DC, Sexton WL, Behnke BJ, Ferguson CS, Hageman KS, Musch TI. Respiratory muscle blood flows during physiological and chemical hyperpnea in the rat. *J Appl Physiol*. 2000; 88:186-194.
- Poole DC, Ferreira LF, Behnke BJ, Barstow TJ, Jones AM. The final frontier: oxygen flux into muscle at exercise onset. *Exerc Sport Sci Rev*. 2007, 35(4):166-173.
- Poole DC, Barstow TJ, McDonough P, Jones AM. Control of oxygen uptake during exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 2008 Mar;40(3):462-74.
- Poole DC, Hirai DM, Copp SW, Musch TI. Muscle oxygen transport and utilization in heart failure: implications for exercise (in)tolerance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012, 302: H1050-H1063.
- Poole DC, Richardson RS, Haykowsky MJ, Hirai DM, Musch TI. Exercise limitations in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *J Appl Physiol*. october 19, 2017.
- Rogers C, Bush N. Heart Failure - pathophysiology, diagnosis, medical treatment guidelines, and nursing management. *Nurs Clin N Am*. 2015; 50: 787-799.
- Rolim NP, Mattos KC, Brum PC, Baldo MV, Middlekauff HR, Negrão CE. The decreased oxygen uptake during progressive exercise in ischemia-induced heart failure is due to reduced cardiac output rate. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39: 297–304.
- Sahlin K. Non-invasive measurements of O<sub>2</sub> availability in human skeletal muscle with near-infrared spectroscopy. *Int J Sports Med*. 1992 Oct;13 Suppl 1:S157-60.
- Saunders NR, Pyke KE, Tschakovsky ME. Dynamic response characteristics of local muscle blood flow regulatory mechanisms in human forearm exercise. *J Appl Physiol*. 2005; 98: 1286-1296.
- Sheriff DD, Hakeman AL. Role of speed vs. grade in relation to muscle pump function at locomotion onset. *J Appl Physiol*. 2001; 91: 269-276.
- Shiotani I, Sato H, Sato H, Yokoyama H, Ohnishi Y, Hishida E, et al. Muscle pump-dependent self-perfusion mechanism in legs in normal subjects and patients with heart failure. *J Appl Physiol*. 2002; 92:1647-1654.
- Spencer MD, Murias JM, Paterson DH. Characterizing the profile of muscle deoxygenation during ramp incremental exercise in young men. *Eur J Appl Physiol* 2012; 112: 3349–3360.

- Sperandio PA, Borghi-Silva A, Barroco AC, Nery LE, Almeida DR, Neder A. Microvascular oxygen delivery-to-utilization mismatch at the onset of heavy-intensity exercise in optimally treated patients with CHF. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009; 297: 1720-1728.
- Sperandio PA, Oliveira MF, Rodrigues MK, Berton DC, Treptow E, Nery LE, et al. Sildenafil improves microvascular O<sub>2</sub> delivery-to-utilization matching and accelerates exercise O<sub>2</sub> uptake kinetics in chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012, 303: H1474-H1480.
- Tanabe Y, Nakagawa I, Ito E, Suzuki K. Hemodynamic basis of the reduced oxygen uptake relative to work rate during incremental exercise in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2002; 83: 57–62.
- Tran TK, Sailasuta N, Kreutzer U, Hurd R, Chung Y, Mole P, et al. Comparative analysis of NMR and NIRS measurements of intracellular PO<sub>2</sub> in human skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1999 Jun;276(6 Pt 2):R1682-90.
- Tschakovsky ME, Hughson. Rapid blunting of sympathetic vasoconstriction in the human forearm at the onset of exercise. *J Appl Physiol*. 2003; 94: 1785-1792.
- Tschakovsky ME, Rogers AM, Pyke KE, Sunders NR, Glenn N, Lee SJ, et al. Immediate exercise hyperemia in humans is contraction intensity dependent: evidence for rapid vasodilation. *J Appl Physiol*. 2004a; 96:639-644.
- Tschakovsky ME, Sheriff DD. Immediate exercise hyperemia: contributions of the muscle pump vs. vasodilation. *J Appl Physiol*. 2004b; 97: 739-747.
- Weber KT, Kinasevitz GT, Janicki JS, Fishman AP. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation*. 1982; 65: 1213-23.
- Wielenga RP, Coats AJS, Mosterd WL, Huisveld IA. The role of exercise training in chronic heart failure. *Heart*. 1997; 78:431-436.
- Woodman CR, Schrage WG, Rush JWE, Ray CA, Price EM, Hassler EM, et al. Hindlimb unweighting decreases endothelium-dependent dilation and eNOS expression in soleus not gastrocnemius. *J Appl Physiol*. 2001; 91: 1091-1098.
- Wunsch SA, Muller-Delp J, Delp MD. Time course of vasodilatory responses in skeletal muscle arterioles: role in hyperemia at onset of exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000; 279: H1715-H1723.
- Yao P, Guo W, Sheng X, Zhang D, Zhu X. A portable multi-channel wireless NIRS device for muscle activity real-time monitoring. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2014; 2014: 3719-22.

## Abstract

In heart failure (HF), the balance between oxygen delivery-utilization ( $\dot{V}O_2$ ) is changed, thus decreasing exercise capacity. Near infrared spectroscopy (NIRS) is a technique that allows continuous and non-invasive monitoring of the peripheral muscle oxygenation during dynamic exercise. Specifically, the response time for the variation in deoxy-Hb+Mb ( $\Delta[\text{Deoxy-Hb}]$ ), allows to evaluate the dynamic equilibrium between the delivery and  $\dot{V}O_2$  in the area analyzed. Investigations on muscular deoxygenation (or oxygen extraction) have been predominantly focused on the response to constant load exercise. In this context, the objective of this study was to investigate the relationship between delivery and microvascular use of  $O_2$  during ramp-incremental exercise in untrained adult patients with HF, in NYHA functional class II and III, compared with healthy individuals. In addition, we have proposed a practical approach to non-invasive evaluation of muscular deoxygenation during exercise. Ten patients with HF, with optimized clinical treatment (ejection fraction =  $29.1 \pm 4.9\%$ ) and 10 age-matched controls were included in the study. The  $\Delta[\text{Deoxy-Hb}]$  kinetic response was measured in the *vastus lateralis* muscle by NIRS. The  $\Delta[\text{Deoxy-Hb}]$  sigmoid response pattern was less frequent in patients with HF. The slope of the  $\Delta[\text{Deoxy-Hb}] / \Delta W$  (l) ratio was higher in patients with HF ( $2.2 \pm 1.3\%$ ), as compared to healthy controls ( $1.0 \pm 0.3\%$ ). The  $\dot{V}O_2$  and the  $\Delta\dot{V}O_2 / \Delta W$  ratio were consistently smaller, and greater variations in  $[\text{Deoxy-Hb}]$  by the imposed load were also found in patients, as compared to controls. Therefore, these results indicate a substantial injury to the delivery-utilization balance of microvascular  $O_2$  during ramp-incremental exercise in patients with HF.

**Key words:** heart failure; exercise; oxygen; muscle; Near infrared spectroscopy.